



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 199 54 230 A 1

⑯ Int. Cl. 7:
C 07 D 493/08

C 07 D 417/06
A 61 K 31/425
// (C07D 493/08,
303:00)C07D 313:00

⑯ Aktenzeichen: 199 54 230.9
⑯ Anmeldetag: 4. 11. 1999
⑯ Offenlegungstag: 15. 11. 2001

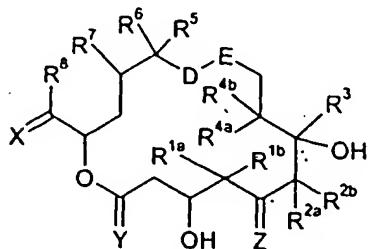
DE 199 54 230 A 1

⑯ Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

⑯ Erfinder:
Klar, Ulrich, Dr., 13503 Berlin, DE; Skuballa, Werner,
Dr., 13465 Berlin, DE; Buchmann, Bernd, Dr., 16540
Hohen Neuendorf, DE; Schwede, Wolfgang, Dr.,
13467 Berlin, DE; Schirner, Michael, Dr., 13156
Berlin, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑯ 16-Halogen-Epothilon-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und ihre pharmazeutische Verwendung
⑯ Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I



I,

worin

R⁸ ein Halogenatom, insbesondere ein Fluor- oder Chromatom, bedeutet, sowie die übrigen Substituenten die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben.
Die neuen Verbindungen sind zur Herstellung von Arzneimitteln geeignet.

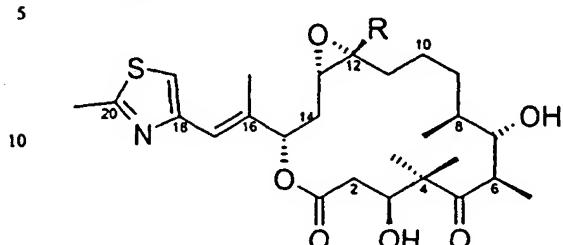
DE 199 54 230 A 1

BEST AVAILABLE COPY

DE 199 54 230 A 1

Beschreibung

[0001] Von Höfle et al. wird die cytotoxische Wirkung der Naturstoffe Epothilon A (R = Wasserstoff) und Epothilon B (R = Methyl)



Epothilon A (R = H), Epothilon B (R = CH₃)

z. B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671-1673, beschrieben. Wegen der in-vitro-Selektivität gegenüber Brust- und Darmzelllinien und ihrer im Vergleich zu Taxol deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumorzelllinien sowie ihre gegenüber Taxol verbesserten physikalischen Eigenschaften, z. B. eine um den Faktor 30 höhere Wasserlöslichkeit, ist diese neuartige Strukturklasse für die Entwicklung eines Arzneimittels zur Therapie maligner Tumoren besonders interessant.

[0002] Die Naturstoffe sind sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung nicht ausreichend stabil. Zur Beseitigung dieser Nachteile sind Modifikationen an dem Naturstoff nötig. Derartige Modifikationen sind nur auf totalsynthetischem Wege möglich und setzen Synthesestrategien voraus, die eine breite Modifikation des Naturstoffes ermöglichen. Ziel der Strukturveränderungen ist es auch, die therapeutische Breite zu erhöhen. Dies kann durch eine Verbesserung der Selektivität der Wirkung und/oder eine Erhöhung der Wirkstärke und/oder eine Reduktion unerwünschter toxischer Nebenwirkungen, wie sie in Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 9642-9647 beschrieben sind, erfolgen.

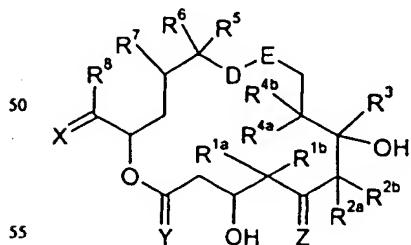
[0003] Die Totalsynthese von Epothilon A ist von Schinzer et al. in Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482 und in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543-544 beschrieben. Epothilon-Derivate wurden bereits von Höfle et al. in der WO 97/19086 beschrieben. Diese Derivate wurden ausgehend vom natürlichen Epothilon A oder B hergestellt.

[0004] Eine weitere Synthese von Epothilon und Epothilon-derivaten wurde von Nicolaou et al. in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170-172 beschrieben. Die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga wurde in Nature, Vol. 387, 1997, S. 268-272, die Synthese von Epothilon A und seinen Derivaten in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7960-7973 sowie die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7974-7991 ebenfalls von Nicolaou et al. beschrieben.

[0005] Ebenfalls Nicolaou et al. beschreiben in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 19, S. 2181-2187 die Herstellung von Epothilon A-Analoga mittels kombinatorischer Festphasensynthese. Auch einige Epothilon B-Analoga sind dort beschrieben.

[0006] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, neue Epothilon-Derivate zur Verfügung zu stellen, die sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung ausreichend stabil sind und die hinsichtlich ihrer therapeutischen Breite, ihrer Selektivität der Wirkung und/oder unerwünschter toxischer Nebenwirkungen und/oder ihrer Wirkstärke den natürlichen Derivaten überlegen sind.

[0007] Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,



I,

worin

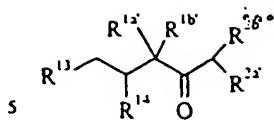
R^{1a}, R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 2, 3, 4 oder 5,

R^{2a}, R^{2b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_n-Gruppe mit n = 2, 3, 4 oder 5

R³ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,

R^{4a}, R^{4b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_p-Gruppe mit p = 2, 3, 4 oder 5,

DE 199 54 230 A 1



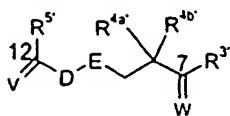
A,

worin

10 R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} und R^{2b} die bereits für R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} und R^{2b} genannten Bedeutungen haben und
 R^{13} CH_2OR^{13a} , CH_2 -Hal, CHO , CO_2R^{13b} , $COHal$,
 R^{14} Wasserstoff, OR^{14a} , Hal, OSO_2R^{14b} ,
 R^{13a} , R^{14a} Wasserstoff, SO_2 -Alkyl, SO_2 -Aryl, SO_2 -Aralkyl oder gemeinsam eine $-(CH_2)_q$ -Gruppe oder gemeinsam eine $CR^{15a}R^{15b}$ -Gruppe,

15 R^{13b} , R^{14b} Wasserstoff, C_1 - C_{20} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl,
 R^{15a} , R^{15b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, oder gemeinsam eine $-(CH_2)_q$ -Gruppe,
Hal Halogen (F, Cl, Br, I),
o 2 bis 4,

20 q 3 bis 6,
einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie
freie Hydroxylgruppen in R^{13} und R^{14} verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A und R^{13} katalysiert, in einen
Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können.
[0023] B steht für ein C_7 - C_{12} -Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



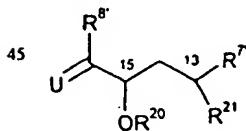
30

B

worin

35 R^3 , R^{4a} , R^{4b} und R^5 die bereits für R^3 , R^{4a} , R^{4b} und R^5 genannten Bedeutungen haben, und
V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{17} , eine C_2 - C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder ver-
zweigt sein kann oder H/OR^{16} ,
W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{19} , eine C_2 - C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder ver-
zweigt sein kann oder H/OR^{18} ,
 R^{16} , R^{18} unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^1

40 R^{17} , R^{19} unabhängig voneinander C_1 - C_{20} -Alkyl,
bedeuten.
[0024] C steht für ein C_{13} - C_{16} -Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



50 C

worin

55 R^8 die bereits in der allgemeinen Formel I für R^8 genannte Bedeutung (Halogen) hat und
 R^7 ein Wasserstoffatom,
 R^{20} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG^2 ,
 R^{21} eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG^3 , ein Phosphoniumhalogenidrest $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest $P(O)(OQ)_2$ (Q = C_1 - C_{10} -Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxid-
rest $P(O)Ph_2$ (Ph = Phenyl),
U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{23} , eine C_2 - C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder ver-
zweigt sein kann, H/OR^9 oder eine Gruppierung $CR^{10}R^{11}$,
wobei
 R^{23} für einen C_1 - C_{20} -Alkylrest,
 R^9 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^3 ,
 R^{10} , R^{11} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1 - C_{20} -Alkyl-, Aryl-, C_7 - C_{20} -Aralkylrest oder R^{10} und
 R^{11} zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7gliedrigen carbocyclischen Ring
stehen,
bedeuten.
[0025] Als Alkylgruppen R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13b} , R^{14b} , R^{15a} , R^{15b} , R^{17} und R^{23} sind gerad-

DE 199 54 230 A 1

oder verzweigtkettige Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

[0026] Die Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R¹⁷ und R²³ können perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C₁-C₄-Alkoxygruppen, C₆-C₁₂-Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).

[0027] Als Arylrest R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R^{13b}, R^{14b}, R^{15a} und R^{15b} kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z. B. Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen, in Frage. Heteroatome in den Heteroarylresten können oxidiert sein; so kann beispielsweise der Thiazolring in Form des N-Oxids vorliegen.

[0028] Die Aralkylgruppen in R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R^{13b}, R^{14b}, R^{15a} und R^{15b} können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Aralkylreste kommen beispielweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylethyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen.

[0029] Die in X in der allgemeinen Formel I enthaltenen Alkoxygruppen sollen jeweils 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und t-Butyloxygruppen bevorzugt sind.

[0030] Als Vertreter für die Schutzgruppen PG sind Alkyl- und/oder Aryl-substituiertes Silyl, C₁-C₂₀-Alkyl, C₄-C₇-Cycloalkyl, das im Ring zusätzlich ein Sauerstoffatom enthalten kann, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, C₁-C₂₀-Acyl sowie Aroyl zu nennen.

[0031] Als Alkyl-, Silyl- und Acylreste für die Schutzgruppen PG kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind aus den entsprechenden Alkyl- und Silylethern leicht abspaltbare Alkyl- bzw. Silylreste, wie beispielsweise der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyran-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Trichlorosilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-Rest sowie Alkylsulfonyl- und Arylsulfonylreste. Als Acylreste kommen z. B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Pivalyl, Butyryl oder Benzoyl, die mit Amino- und/oder Hydroxygruppen substituiert sein können, in Frage.

[0032] Die Acylgruppen PG^X bzw. PG^Z in R⁹ und R¹² können 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl und Pivalylgruppen bevorzugt sind.

[0033] Der Index m in der aus R^{1a} und R^{1b} gebildeten Alkylengruppe steht vorzugsweise für 2, 3 oder 4.

[0034] Die für X mögliche C₂-C₁₀-Alkylen- α , ω -dioxygruppe ist vorzugsweise eine Ethylenketal- oder Neopentylketalgruppe.

[0035] Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere die folgenden Verbindungen

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 35

(1(S oder R),3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadec-5,9-dion

(1(R oder S),3S(Z),7S,11R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadec-5,9-dion 40

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1(R oder S),3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadeca-5,9-dion 45

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-7,9,13-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadeca-5,9-dion 50

(1(R oder S),3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadeca-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 55

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadec-5,9-dion

(1(R oder S),3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadec-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-9,13-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 60

(1(S oder R),3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1(R oder S),3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadeca-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 65

(1(S oder R),3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadeca-5,9-dion

5

10

15

25

40

45

50

55

60

65

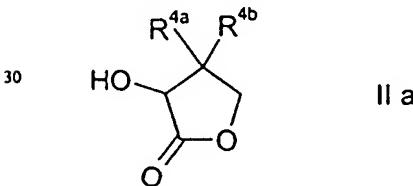
DE 199 54 230 A 1

(1(R oder S),3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-9,13-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 5 (1(S oder R),3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion
 (1(R oder S),3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 10 4S,7R,8S,9S,13(E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 15 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1S,3S(Z),7S,11R,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1R,3S(Z),7S,10R,11R,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 20

Darstellung der Teilfragmente A

[0036] Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel A lassen sich leicht aus

25 a) einem Pantolacton der allgemeinen Formel IIa



worin
 R^{1a}, R^{1b} jeweils für eine Methylgruppe stehen
 oder

40 b) einem Malonsäuredialkylester der allgemeinen Formel XXVIII



worin
 R^{1a}, R^{1b} die in der allgemeinen Formel A angegebene Bedeutung haben, und Alkyl unabhängig voneinander einen C₁-C₂₀-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- oder C₄-C₂₀-Alkylcycloalkylrest bedeuten

50 als Ausgangsprodukt herstellen.

50 [0037] Die Teilfragmente A, in denen R^{1a} = R^{1b} = Methyl ist, können aus wohlseitem Pantolacton auf effiziente Weise mit einer optischen Reinheit >98% ee hergestellt werden.

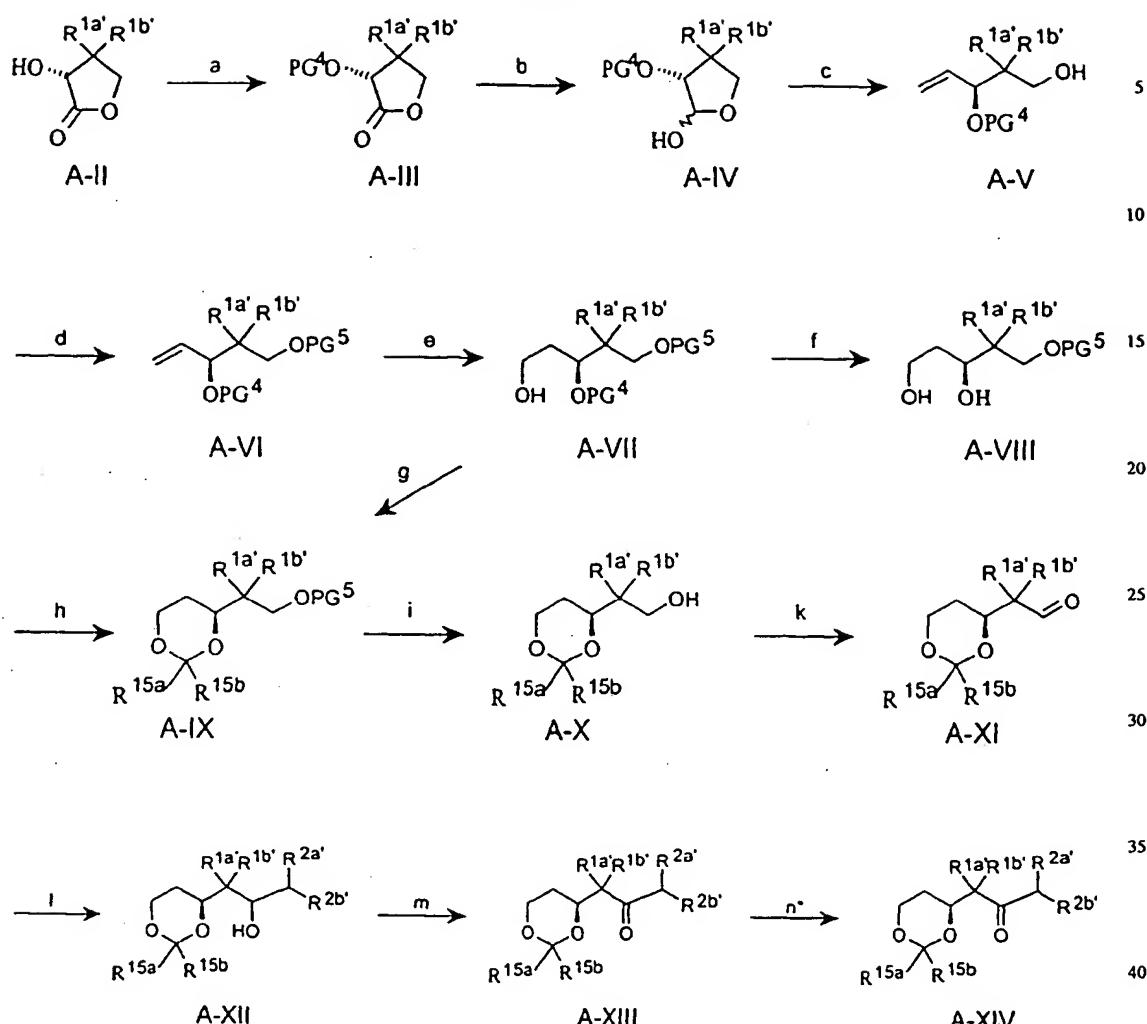
55 [0038] Die Synthese wird im folgenden Schema 1 am Beispiel des D-(*–*)-Pantolactons beschrieben. Aus L-(*+*)-Pantolacton erhält man die entsprechenden, zu A-II bis A-XIV enantiomeren Verbindungen ent-A-II bis ent-A-XIV und aus racemischem DL-Pantolacton die entsprechenden racemischen Verbindungen rac-A-II bis rac-A-XIV:

60

65

DE 199 54 230 A 1

Schema 1



∴ nur, falls $R^{2a'}$ oder $R^{2b'}$ in A-XIII gleich Wasserstoff ist

Schritt a

(A-II ### A-III)

[0039] Die freie Hydroxygruppe des Pantolactons (A-II) wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG^4 kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen wie z. B. der Methoxymethyl-, 55
Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyran-, Tetrahydrofuran-, Trimethylsilyl-, Trichlormethyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Trisopropylsilyl-, Benzyl-, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl-, Pivalyl-, Butyryl- oder Benzoylrest in Frage.

[0040] Eine Übersicht befindet sich z. B. in "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora W. Green, John Wiley and Sons.

[0041] Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen gespalten werden können, wie z. B. der Methoxymethyl-, Tetrahydropyran-, Tetrahydrofuran-, Trimethylsilyl-Rest.

[0042] Besonders bevorzugt ist der Tetrahydropyran-Rest.

55

60

65

DE 199 54 230 A 1

Schritt b

(A-III ### A-IV)

5 [0043] Das geschützte Lacton A-III wird zum Lactol A-IV reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich in ihrer Reaktivität modifizierte Aluminiumhydride wie z. B. Diisobutylaluminium-hydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Toluol, vorzugsweise bei niedrigen Temperaturen.

Schritt c

10

(A-IV ### A-V)

[0044] Das Lactol A-IV wird unter Erweiterung um ein C-Atom zum Hydroxyolefin A-V geöffnet. Hierzu eignen sich die, dem Fachmann bekannten Methoden wie z. B. die Olefinierung nach Tebbe, die Wittig- oder Wittig/Horner-Reaktion, die Addition einer metallorganischen Verbindung unter Abspaltung von Wasser. Bevorzugt ist die Wittigreaktion unter Verwendung von Methyltriarylphosphoniumhalogeniden wie z. B. Methyltriphenylphosphoniumbromid mit starken Basen wie z. B. n-Butyllithium, Kalium-tert.-butanolat, Natriumethanolat, Natriumhexamethyldisilazan; als Base bevorzugt ist n-Butyllithium.

20

Schritt d

(A-V ### A-VI)

[0045] Die freie Hydroxygruppe in A-V wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG³ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁴ im Schritt a (A-II ### A-III) genannt wurden, in Frage.

[0046] Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter Einwirkung von Fluorid gespalten werden können, wie z. B. der Trimethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

[0047] Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-, der Triisopropylsilyl- und der tert.-Butyldiphenylsilyl-Rest.

Schritt e

(A-VI ### A-VII)

35

[0048] An die Doppelbindung in A-VI wird nach anti-Markovnikov Wasser addiert. Hierzu eignen sich die dem Fachmann bekannten Verfahren wie z. B. die Umsetzung mit Boranen, deren anschließende Oxidation zu den entsprechenden Borsäureestern und deren Verseifung. Als Borane bevorzugt sind z. B. der Boran-Tetrahydrofuran-Komplex, der Boran-Dimethylsulfid-Komplex, 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Tetrahydrofuran oder Diethylether. Als Oxidationsmittel wird vorzugsweise Wasserstoffperoxid verwendet, zur Verseifung der Borsäure vorzugsweise Alkalihydroxide wie z. B. Natriumhydroxid.

Schritt f

45

(A-VI ### A-VII)

[0049] Die unter Schritt a) eingeführte Schutzgruppe PG⁴ wird nun nach den dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um eine sauer spaltbare Schutzgruppe, so eignen sich für die Spaltung verdünnte Mineralsäuren in wässrig-alkoholischen Lösungen, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z. B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäurepyridiniumsalz, Camphersulfonsäure in alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

Schritt g

55

(A-VII ### A-IX)

[0050] Ein gemeinsamer Schutz beider Alkoholfunktionen des monogeschützten 1,3-Diols in A-VII ist durch direkte Ketalisierung mit einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel R^{15a}-CO-R^{15b}, oder durch Umlketalisierung mit einem Ketal der allgemeinen Formeln, R^{15a}-C(OC₂H₅)₂-R^{15b}, R^{15a}-C(OC₂H₄)₂-R^{15b}, R^{15a}-C(OCH₂C(CH₃)₂CH₂O)-R^{15b} worin jeweils R^{15a} und R^{15b} die oben angegebenen Bedeutungen haben, unter Säurekatalyse möglich. Als Säuren eignen sich die bereits unter Schritt f) genannten Säuren, bevorzugt ist die Verwendung von para-Toluolsulfonsäure gegebenenfalls unter Zusatz von Kupfer(II)- oder Kobalt(II)-Salzen wie z. B. Kupfer(II)sulfat.

Schritt h

65

(A-VIII ### A-IX)

[0051] Ein Schutz beider Alkoholfunktionen des 1,3-Diols in A-VIII ist durch direkte Ketalisierung mit einer Carbo-

DE 199 54 230 A 1

nylverbindung der allgemeinen Formel $R^{15a}-CO-R^{15b}$, oder durch Umketalisierung mit einem Ketal der allgemeinen Formeln, $R^{15a}-C(OC_2H_5)_2-R^{15b}$, $R^{15a}-C(OC_2H_4)_2-R^{15b}$, $R^{15a}-C(OCH_2C(CH_3)_2CH_2O)-R^{15b}$ worin jeweils R^{15a} und R^{15b} die oben angegebenen Bedeutungen haben, unter Säurekatalyse möglich. Bevorzugt ist die Umketalisierung vorzugsweise mit 2,2-Dimethoxypropan. Als Säuren eignen sich die bereits unter Schritt f) genannten Säuren, bevorzugt ist die Verwendung von Camphersulfonsäure.

5

Schritt i

(A-IX ### A-X)

10

[0052] Die unter Schritt d) eingeführte Schutzgruppe PG⁵ wird nun nach den dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um einen Silylther, so eignet sich für die Spaltung die Umsetzung mit Fluoriden wie beispielsweise Tetrabutylammoniumfluorid, dem Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex, Kaliumfluorid oder die Anwendung verdünnter Mineralsäuren, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z. B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäurepyridiniumsalz, Camphersulfonsäure in alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

15

Schritt k

(A-X ### A-XI)

20

[0053] Die Oxidation des primären Alkohols in A-X zum Aldhyd erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z. B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z. B. N-Methylmorpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z. B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methylmorpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

25

Schritt l

(A-XI ### A-XII)

30

[0054] Die Umsetzung der Aldehyde A-XI zu Alkoholen der Formel A-XII erfolgt mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel M-ClIR^{2a}R^{2b}, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und die Reste R^{2a} und R^{2b} jeweils die oben genannten Bedeutungen aufweisen. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

35

Schritt m

(A-XII ### A-XIII)

40

[0055] Die Oxidation des sekundären Alkohols in A-XII zum Keton A-XIII erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

45

Schritt n

(A-XIII ### A-XIV)

50

[0056] Für den Fall, daß R^{2a} in A-XIII gleich Wasserstoff ist, besteht die Möglichkeit, hierfür einen zweiten Rest R^{2a'}, der die oben genannten Bedeutungen, ausgenommen Wasserstoff besitzt, einzuführen. Hierzu wird unter Anwendung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid das Keton in A-XIII in das Enolat überführt und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel X-R^{2a'}, worin X ein Halogen repräsentiert umgesetzt. Als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

55

[0057] Der zuvor beschriebene Weg kann ebenfalls dazu benutzt werden, C1-C6-Epothilon-Bausteine zu synthetisieren, die an C-1 eine Carbonsäure oder deren Ester enthalten (R¹³ = CO₂R^{13b} in A).

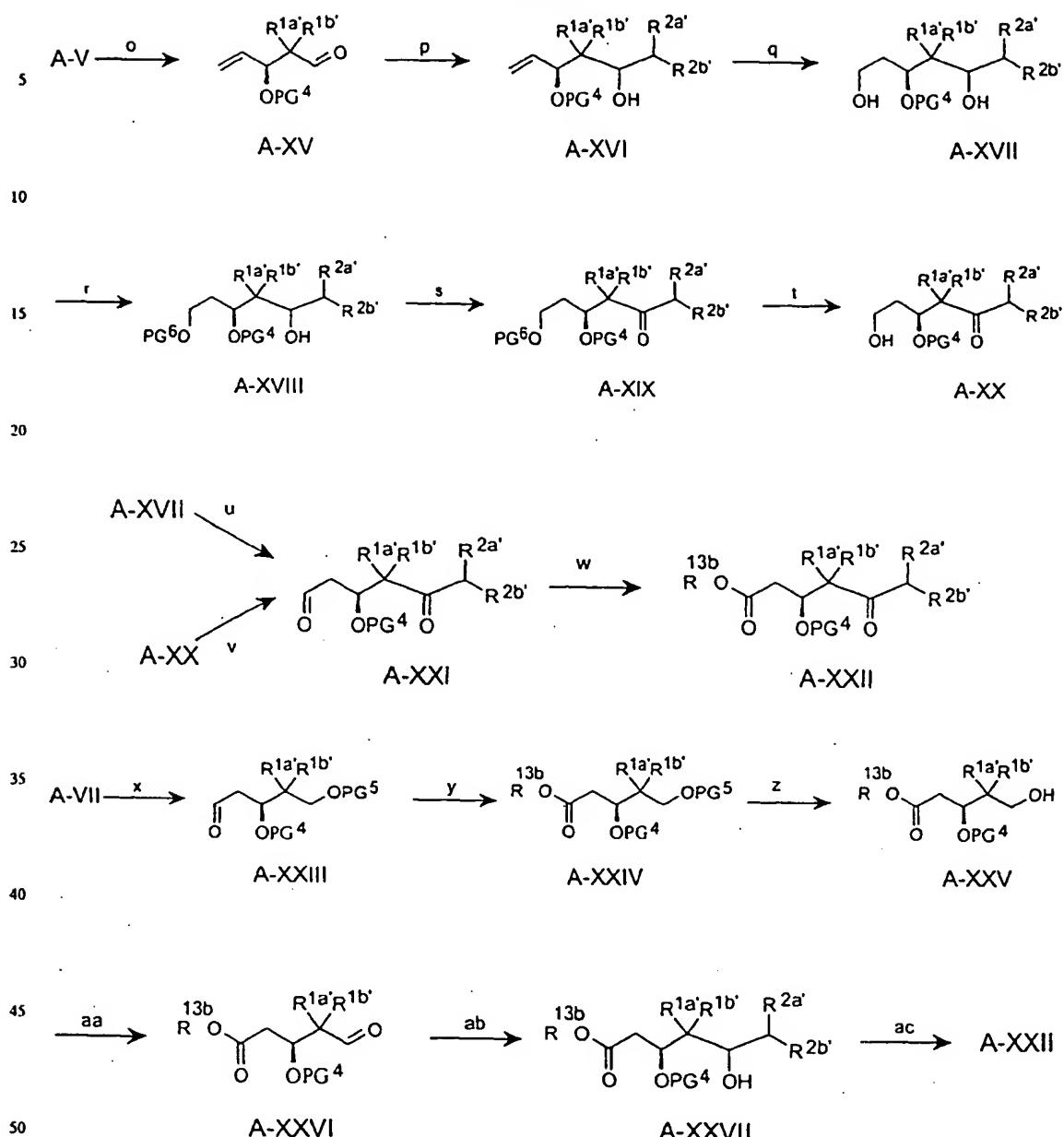
[0058] Die Synthese des Bausteins A-XXII wird im folgenden Schema 2 am Beispiel der von D-(-)-Pantolacton abgeleiteten Zwischenstufe A-V beschrieben. Aus L-(+)-Pantolacton erhält man die entsprechenden, zu A-V bis A-XXVII enantiomeren Verbindungen ent-A-V bis ent-A-XXVII und aus racemischem DL-Pantolacton die entsprechenden racemischen Verbindungen rac-A-V bis rac-A-XXVII:

60

65

DE 199 54 230 A 1

Schema 2



Schritt o

55 (A-V ### A-XV)

[0059] Die Oxidation des primären Alkohols in A-V zum Aldehyd A-XV erfolgt nach den unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist das Oxidationsverfahren nach Swern.

60 Schritt p

(A-XV ### A-XVI)

[0060] Die Umsetzung der Aldehyde A-XV zu Alkoholen der Formel A-XVI erfolgt mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel $\text{M-CHR}^{2a}\text{R}^{2b}$, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und die Reste R^{2a} und R^{2b} jeweils die oben genannten Bedeutungen aufweisen. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

DE 199 54 230 A 1

Schritt q

(A-XVI ### A-XVII)

[0061] An die Doppelbindung in A-XVI wird nach anti-Markovnikov Wasser addiert. Hierzu eignen sich die unter c) beschriebenen Verfahren. 5

Schritt r

(A-XVII ### A-XVIII)

10

[0062] Die freie Hydroxygruppe in A-XVII wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG⁶ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁴ im Schritt a (A-II ### A-III) genannt wurden, in Frage.

[0063] Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter basischen oder hydrogenolytischen Reaktionsbedingungen gespalten werden können, wie z. B. Benzyl-, para-Nitrobenzyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Benzoyl-Rest. 15

[0064] Besonders bevorzugt ist der Benzoyl-Rest.

Schritt s

20

(A-XVII ### A-XIX)

[0065] Die Oxidation des sekundären Alkohols in A-XVII zum Keton A-XIX erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat. 25

Schritt t

(A-XIX ### A-XX)

30

[0066] Die Schutzgruppe PG⁶ in XIX wird nun selektiv gespalten. Handelt es sich um eine hydrogenolytisch spaltbare Schutzgruppe, so wird vorzugsweise in Gegenwart von Palladium- oder Platin-Katalysatoren in inerten Lösungsmitteln wie beispielsweise Ethylacetat oder Ethanol hydriert. Handelt es sich um eine basisch spaltbare Schutzgruppe, so findet vorzugsweise Verwendung die Verseifung mit Carbonaten in alkoholischer Lösung wie z. B. Kaliumcarbonat in Methanol, die Verscifung mit wässrigen Lösungen von Alkalihydroxiden wie z. B. Lithiumhydroxid oder Natriumhydroxid unter Verwendung von organischen, mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln wie z. B. Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan. 35

Schritt u

40

(A-XVII ### A-XXI)

[0067] Die Oxidation der Alkohole in A-XVII zum Ketoaldehyd A-XXI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat sowie die Methode nach Swern. 45

Schritt v

50

(A-XX ### A-XXI)

[0068] Die Oxidation des primären Alkohols in A-XX zum Ketoaldehyd A-XXI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat. 55

Schritt w

60

(A-XXI ### A-XXII)

[0069] Die Oxidation des Aldehydes in A-XXI zur Carbonsäure A-XXII (R^{13b} = Wasserstoff) erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation nach Jones, die Oxidation mit Kaliumpermanganat beispielsweise in einem wässrigen System aus tert.-Butanol und Natriumdihydrogenphosphat, die Oxidation mit Natriumchlorit in wässrigem tert.-Butanol gegebenenfalls in Gegenwart eines Chlorfängers wie z. B. 2-Methyl-2-buten. 65

[0070] Die Oxidation des Aldehydes in A-XXI zum Ester A-XXII, worin R^{13b} die oben genannten Bedeutungen hat und ungleich Wasserstoff ist, kann beispielsweise mit Pyridiniumdichromat und dem gewünschten Alkohol HO-R^{13b} in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Dimethylformamid erfolgen. 65

DE 199 54 230 A 1

Schritt x

(Δ -VII ### Δ -XXIII)

5 [0071] Die Oxidation des primären Alkohols in A-VII zum Aldehyd A-XXIII erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat sowie die Methode nach Swern.

Schritt y

10

(A-XXIII ### A-XXIV)

[0072] Die Oxidation des Aldehyds A-XXIII zur Carbonsäure bzw. deren Ester A-XXIV erfolgt nach den bereits unter w) beschriebenen Bedingungen.

15

Schritt z

(A-XXIV ### A-XXV)

20 [0073] Die unter Schritt d) eingeführte Schutzgruppe PG⁵ wird wie unter Schritt i) beschrieben gespalten.

Schritt aa

(A-XXV### A-XXVI)

25

[0074] Die Oxidation des primären Alkohols in A-XXV zum Aldehyd A-XXVI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat sowie die Methode nach Swern.

30

Schritt ab

(Δ -XXVI ### A-XXVII)

35

[0075] Die Umsetzung der Aldehyde A-XXVI zu Alkoholen der Formel A-XXVII erfolgt nach den, unter Schritt I) genannten Bedingungen.

Schritt ac

(Δ -XXVII ### Δ -XXII)

40

[0076] Die Oxidation des sekundären Alkohols in A-XXVII zum Keton A-XXII erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

45

[0077] Die Verbindungen der Formel A, in der R^{1a} und R^{1b} alle die in der allgemeinen Formel A angegebenen Bedeutungen haben können, lassen sich ferner aus wohlfreien oder leicht zugänglichen Malonsäuredialkylestern auf effiziente Weise mit hoher optischer Reinheit herstellen.

[0078] Die Synthese wird im folgenden Schema 3 beschrieben:

50

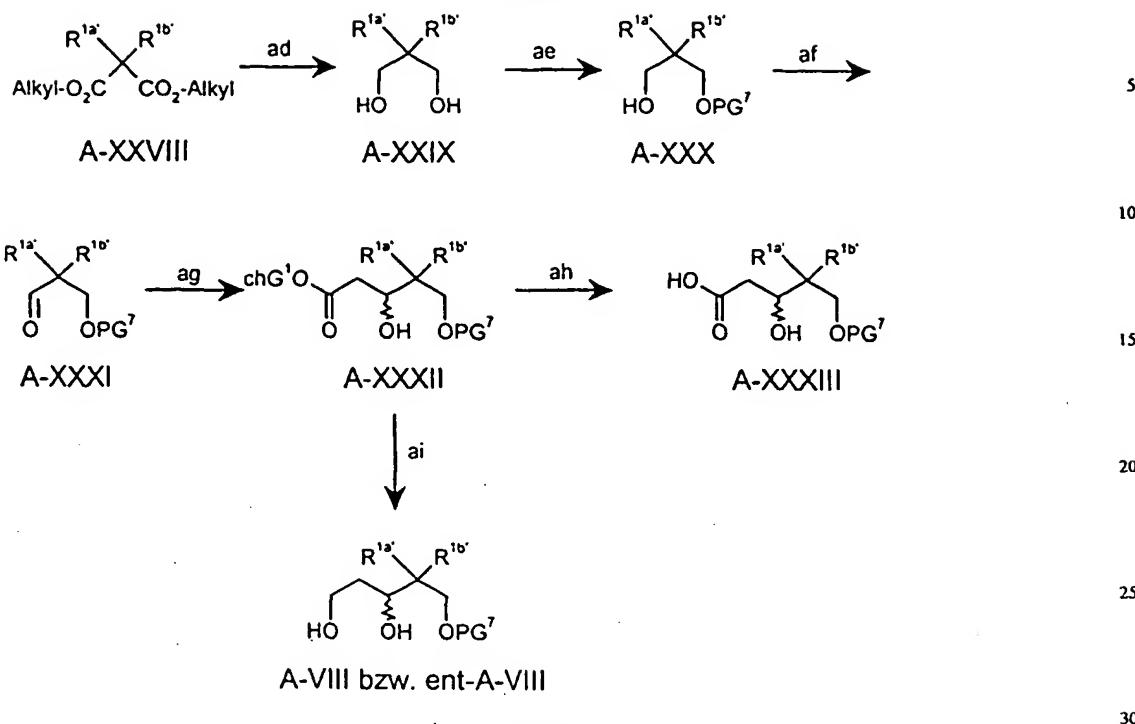
55

60

65

DE 199 54 230 A 1

Schema 3.



[0079] Entsprechend substituierte Malonsäuresterderivate A-XXVIII, die entweder käuflich sind oder nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren aus Malonsäuren oder deren Alkylestern hergestellt werden können, werden zu Diolen A-XXIX reduziert. Hierzu eignen sich die, dem Fachmann bekannten Reduktionsmittel wie z. B. Diisobutylaluminiumhydrid, komplexe Metallhydride wie z. B. Lithiumaluminiumhydrid.

[0080] Eine freie Hydroxylgruppe in A-XXIX wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden selektiv geschützt. Als Schutzgruppe PG⁷ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁴ im Schritt a (A-II ### A-III) genannt wurden, in Frage.

[0081] Bevorzugt sind Silizium-haltige Schutzgruppen.

[0082] Die Oxidation der verbliebenen, primären Hydroxylgruppe in A-XXX zum Aldehyd A-XXXI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperfruthenat, die Verwendung von Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat sowie die Methode nach Swern.

[0083] Die Aldehyde A-XXXI werden mit einem Ester der Essigsäure chG¹OC(O)CH₃, worin chG¹ eine chirale Hilfsgruppe bedeutet, im Sinne einer Aldolreaktion umgesetzt. Die Verbindungen chG¹OC(O)CH₃ werden in optisch reiner Form in die Aldolreaktion eingesetzt. Die Art der chiralen Hilfsgruppe bestimmt, ob die Aldolreaktion mit hoher Diastereoselektivität verläuft oder ein mit physikalischen Methoden trennbares Diastereomerengemisch ergibt. Eine Übersicht über vergleichbare diastereoselektive Aldolreaktionen findet sich in Angew. Chem. 99 (1987), 24-37. Als chirale Hilfsgruppen chG¹-OH eignen sich beispielsweise optisch reines 2-Phenylcyclohexanol, Pulegol, 2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-Phenylmenthol.

DE 199 54 230 A 1

Schritt ah

(A-XXXII ### A-XXXIII)

5 [0084] Die diastereomerenreinen Verbindungen A-XXXII können dann nach dem Fachmann bekannten Verfahren durch Verseifung der Esterseinheit unter gleichzeitiger Freisetzung der wiederverwendbaren chiralen Hilfskomponente chG¹-OH in enantiomerenreine Verbindungen des Typs A-XXXIII oder ent-A-XXXIII überführt werden. Für die Verseifung geeignet sind Carbonate in alkoholischer Lösung wie z. B. Kaliumcarbonat in Methanol, wässrige Lösungen von Alkalihydroxiden wie z. B. Lithiumhydroxid oder Natriumhydroxid unter Verwendung von organischen, mit Wasser
10 mischbaren Lösungsmitteln wie z. B. Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan.

Schritt ai

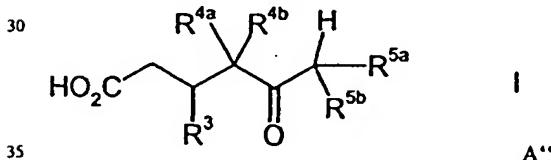
(A-XXXII ### A-VIII)

15 [0085] Alternativ zum Schritt ah kann die chirale Hilfsgruppe auch reduktiv entfernt werden. Auf diese Weise werden die enantiomerenreinen Verbindungen des Typs A-VIII bzw. ent-A-VIII erhalten. Die Reduktion kann nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren durchgeführt werden. Als Reduktionsmittel kommen z. B. Diisobutylaluminiumhydrid und komplexe Metallhydride wie z. B. Lithiumaluminiumhydrid in Frage.

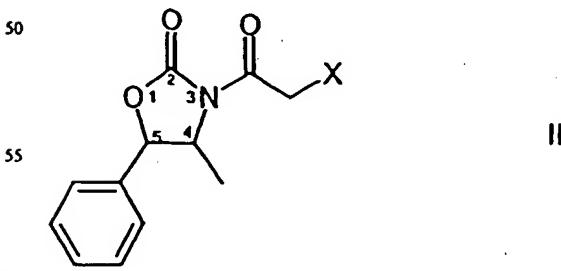
20 [0086] Die Verbindungen A-VIII bzw. ent-A-VIII können wie zuvor beschrieben in Verbindungen des Typs A-XIII bzw. ent-A-XIII überführt werden. Entsprechend lassen sich Verbindungen des Typs A-XXXIII bzw. ent-A-XXXIII gemäß oben beschriebenen Verfahren in Verbindungen des Typs A-XXII bzw. ent-A-XXII überführen.

[0087] Alternativ zum oben geschilderten Weg kann die Sequenz auch ohne Verwendung einer chiralen Hilfsgruppe chG¹ durchgeführt werden. Auf diese Weise werden dann racemische Mischungen von Verbindungen des Typs rac-A-
25 VIII bzw. rac-ent-A-XXXIII über die entsprechenden, racemischen Vorstufen erhalten. Diese Mischungen können wiederum nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren zur Racematspaltung, z. B. Chromatographie an chiralen Säulen, getrennt werden. Die Fortsetzung der Synthese kann aber auch mit den racemischen Gemischen erfolgen.

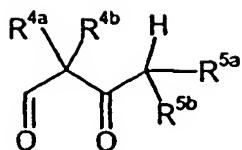
[0088] Syntheseweg der allgemeinen Formel A"



worin
R³ OR^{3a} und
R^{3a} Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG
40 R^{4a}, R^{4b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe,
m 2 bis 5,
R^{5a}, R^{5b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_p-Gruppe,
45 p 2 bis 5,
einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie
freie Carbonylgruppen in I katalysiert sein können,
leicht durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II



worin
X ein Chlor- oder Bromatom ist, und der 2-Oxazolidinon-Ring entweder (4R,5S)- oder (4S,5R)-Konformation aufweist,
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



III

5

worin R^{4a}, R^{4b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe,

10

m 2 bis 5,

R^{5a}, R^{5b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_p-Gruppe,

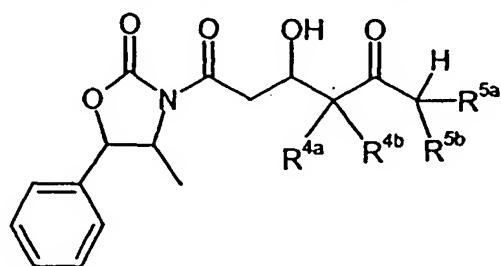
15

p 2 bis 5,

bedeuten,

15

zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



IV

20

25

worin

der 2-Oxazolidinon-Ring (4R,5S)- und das 3'-Kohlenstoffatom R-Konformation oder der 2-Oxazolidinon-Ring (4S,5R)- und das 3'-Kohlenstoffatom S-Konformation aufweisen, sowie nach Schutz der 3'-Hydroxygruppe in IV mit einer Schutzgruppe PG, durch Abspaltung des Oxazolidinon-Restes und gegebenenfalls Abspaltung der Schutzgruppe PG hergestellt werden.

30

[0089] Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III gelingt nach Überführung der Verbindung der allgemeinen Formel II in ein Metallenolat durch Insertion eines Metalls oder Metallsalzes in die Kohlenstoff-Halogen-Bindung der Verbindung der allgemeinen Formel II.

35

[0090] Als Metall oder Metallsalz kommen generell alle dem Fachmann bekannten Metalle oder Metallsalze in Frage, die für eine Reformatsky-Reaktion geeignet sind (siehe z. B. A. Fürstner, Synthesis 1989, 571-590).

[0091] Vorzugsweise wird Chrom(II)-chlorid verwendet.

[0092] Der Oxazolidon-Ring wird bei der Abspaltung aus den Verbindungen der allgemeinen Formel IV fast quantitativ und ohne Verlust der optischen Aktivität zurückgewonnen.

40

[0093] Als Alkylgruppen R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} und R^{5b} sind gerad- oder verzweigtkettige Alkylgruppen mit 1 bis maximal 10 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

45

[0094] Die Alkylgruppen R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} und R^{5b} können perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C₁-C₄-Alkoxygruppen und C₆-C₁₂-Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).

[0095] Die Aralkylgruppen in R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} und R^{5b} können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 enthalten und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome. Als Aralkylreste kommen beispielsweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können ein- bis dreifach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, NH₂, CO₂-Alkyl, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen.

50

[0096] Als Schutzgruppe PG kommen alle, dem Fachmann als derartige Schutzgruppen bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind hierbei silylhaltige Schutzgruppen, wie beispielsweise der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

55

[0097] Eine Übersicht über Schutzgruppen findet sich z. B. in "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora W. Green, John Wiley and Sons).

[0098] Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom und Iod.

[0099] Die für das Verfahren benötigten Verbindungen der allgemeinen Formel II sind durch Acetylierung von (4R,5S)- bzw. (4S,5R)-4-Methyl-5-phenyl-2-oxazolidinon mit Brom- oder Chloracetylchlorid in Gegenwart einer starken Base, wie beispielsweise n-Butyllithium, zugänglich.

60

[0100] Durch die Wahl des chiralen Auxiliars wird später die Stereochemie der Hydroxygruppe in Position 3 gesteuert.

[0101] Die für das Verfahren benötigten Verbindungen der allgemeinen Formeln III sind käuflich oder lassen sich einfach herstellen.

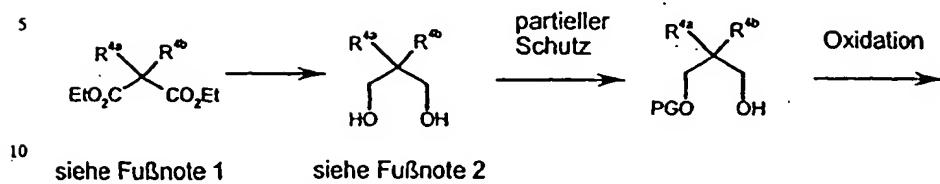
[0102] Sofern die Verbindungen der allgemeinen Formel III nicht käuflich sind, lassen sie sich beispielsweise nach den in Abb. 1 und 2 angegebenen Methoden herstellen.

65

DE 199 54 230 A 1

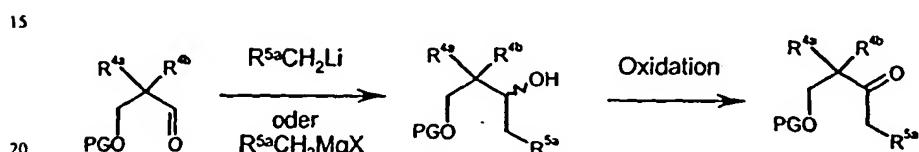
Abb. 1

Ausgangsmaterial ist (substituierter) Malonester



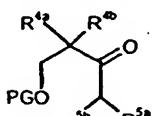
¹⁰ siehe Fußnote 1

siehe Fußnote 2



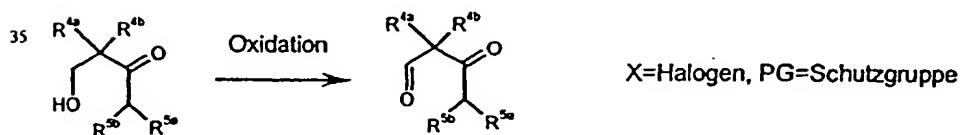
ggf. Einführung von R^{5b}:

- 1) Base
- 2) R^{5b} -Hal



Schutzgruppenabspaltung

30

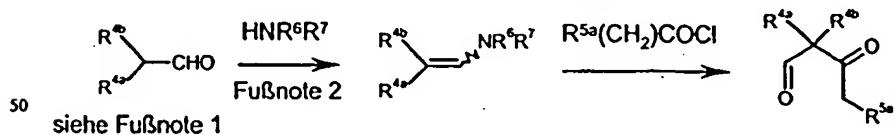


40

1) siehe hierzu Ausgangsprodukt C, worin $R^{4a} + R^{4b} =$ Trimethylen
 2) diese 1,3-Propandiole sind z. T. kästlich und können dann an dieser Stelle in die Synthese eingesetzt werden.

45

Abb. 2



50 siehe Fußnote 1

55

1) diese Ausgangsverbindungen sind käuflich oder lassen sich nach den, dem Fachmann bekannten Methoden erhalten.
 2) sekundäres Amin: vorzugsweise Piperidin oder Morphinol oder R^6 und R^7 bedeuten unabhängig voneinander eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_6 -Alkylgruppe.

[0103] Die auf diesen Wegen erhaltenen Bausteine, auch deren Enantiomere oder Gemische aus diesen Enantiomeren, eignen sich für die Aldokondensation mit einem Epothilonbaustein, der an C-7 (Epothilon-Zählweise) eine Carbonylfunktion trägt, wie dies bei den oben genannten Totalsynthesen von Epothilon A und Epothilon B der Fall ist.

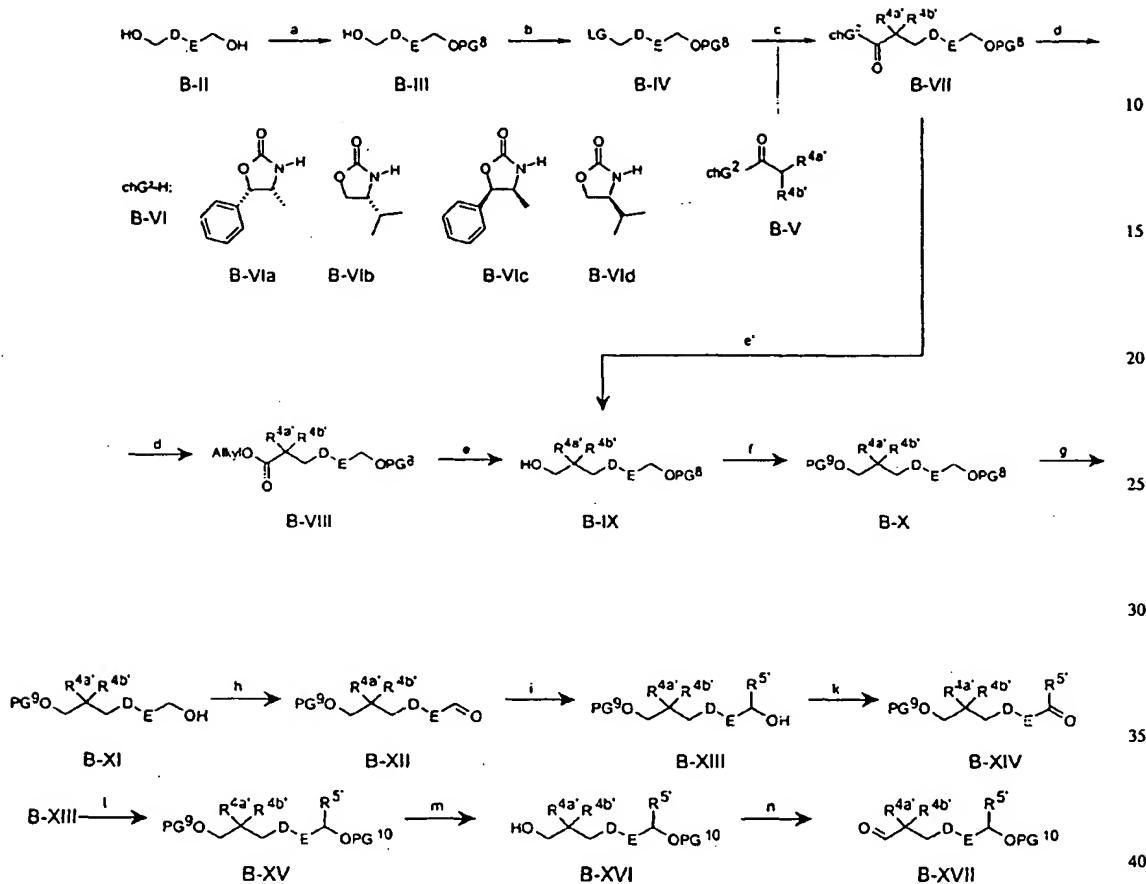
[0104] Die Bausteine A, deren Enantiomere oder Gemische aus diesen Enantiomeren eignen sich darüber hinaus für die Veresterung mit einem Epothilonbaustein, der an C-15 (Epothilon-Zählweise) eine Hydroxylfunktion trägt, wie dies

DE 199 54 230 A 1

bei den oben genannten Totalsynthesen von Epothilon A und B der Fall ist.

Darstellung der Teilfragmente B

Schema 4



Schritt a

(B-II ### B-III)

[0105] Eine Hydroxylgruppe in B-II wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG⁸ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁴ im Schritt a (A-II ### A-III) genannt wurden, in Frage.

[0106] Bevorzugt sind Silizium-haltige Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen oder Anwendung von Fluorid gespalten werden können, wie z. B. der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

[0107] Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.

Schritt b

(B-III ### B-IV)

[0108] Die freie Hydroxylgruppe in B-III wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden in eine Abgangsgruppe LG überführt. Als Abgangsgruppe LG eignen sich beispielsweise Halogene wie z. B. Brom oder Iod oder Alkyl- bzw. Arylsulfonate, die aus den entsprechenden Sulfonsäurehalogeniden bzw. Sulfonsäureanhydriden nach den, dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt werden.

[0109] Als Abgangsgruppe LG bevorzugt ist das Trifluormethansulfonat.

DE 199 54 230 A 1

Schritt c

(B-IV ### B-VII)

5 [0110] Die Verbindung B-IV wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel B-V, worin chG^2 eine einfache Alkoxygruppe oder aber eine chirale Hilfsgruppe sein kann, nach den, dem Fachmann bekannten Methoden alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyl-disilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt. Als chirale Hilfsgruppe $\text{chG}^2\text{-H}$ (B-VI) eignen sich chirale, optisch rein herstellbare und wohlseile Alkohole wie z. B. Pulegol, 2-Phenylcyclohexanol, 2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-Phenylmenthol oder optisch rein herstellbare und wohlseile, reaktive NH-Gruppen enthaltende Verbindungen wie z. B. Amine, Aminosäuren, Lactame oder Oxazolidinone. Bevorzugt sind Oxazolidinone, besonders bevorzugt die Verbindungen der Formeln B-VIa bis B-VId. Durch die Wahl des jeweiligen Antipoden wird die absolute Stereochemie am α -Carbonylkohlenstoff der Verbindung der allgemeinen Formel B-VII festgelegt. Auf diesem Wege lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formeln B-VII bis B-XVII bzw. deren jeweilige Enantiomere ent-B-VII bis ent-B-XVII enantiomerenrein erhalten. Wird als $\text{chG}^2\text{-H}$ (B-VI) ein achiraler Alkohol wie z. B. Ethanol eingesetzt, so erhält man die racemischen Verbindungen rac-B-VII bis rac-B-XVII.

Schritt d

20 (B-VII ### B-VIII)

[0111] Repräsentiert die Gruppe chG^2 eine der unter Schritt c erwähnten chiralen Hilfsgruppen, so wird diese durch Umeesterung von B-VII in einen Alkylester der allgemeinen Formel B-VIII wiedergewonnen. Die Umeesterung erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Bevorzugt ist die Umeesterung mit einfachen Alkoholen wie z. B. Methanol oder Ethanol in Gegenwart entsprechender Titan(IV)alkoholate.

Schritt e

(B-VIII ### B-IX)

30 [0112] Der Ester in B-VIII wird zum Alkohol B-IX reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich die, dem Fachmann bekannten Reduktionsmittel wie z. B. Aluminiumhydride wie z. B. Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol.

35 Schritt e'

(B-VII ### B-IX)

[0113] Alternativ zu den Schritten d) und e) kann die Carbonylgruppe in B-VII nach den unter Schritt e) genannten Bedingungen direkt zu den Alkoholen der allgemeinen Formel B-IX reduziert werden. Auch hier kann die chirale Hilfskomponente $\text{chG}^2\text{-H}$ wiedergewonnen werden.

Schritt f

45 (B-IX ### B-X)

[0114] Die freie Hydroxylgruppe in B-IX wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG⁹ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁴ im Schritt a (A-II ### A-III) genannt wurden, in Frage.

50 [0115] Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen gespalten werden können, wie z. B. der Methoxymethyl-, Tetrahydropyran-, Tetrahydrofuran-, Trimethylsilyl-Rest.

[0116] Besonders bevorzugt ist der Tetrahydropyran-Rest.

Schritt g

55 (B-X ### B-XI)

[0117] Die unter Schritt a) eingebrachte Schutzgruppe PC⁸ wird nun nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um einen Silylether, so eignet sich für die Spaltung die Umsetzung mit Fluoriden wie beispielsweise Tetrabutylammoniumfluorid, dem Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex, Kaliumfluorid oder die Anwendung verdünnter Mineralsäuren, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z. B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure-pyridiniumsalz, Camphersulfonsäure in alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

65

DE 199 54 230 A 1

Schritt h

(B-XI ### B-XII)

[0118] Die Oxidation des primären Alkohols in B-XI zum Aldehyd der allgemeinen Formel B-XII erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden, z. B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z. B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

5

10

Schritt i

(B-XII ### B-XIII)

[0119] Die Umsetzung der Aldehyde B-XII zu Alkoholen der allgemeinen Formel B-XIII erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel M-R⁵, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und der Rest R⁵ die oben genannte Bedeutung aufweist. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

15

20

Schritt k

(B-XIII ### B-XIV)

[0120] Die Oxidation des Alkohols B-XIII zum Keton der allgemeinen Formel B-XIV erfolgt nach den unter h) genannten Verfahren. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

25

30

Schritt l

(B-XIII ### B-XV)

[0121] Die Hydroxylgruppe in B-XIII kann unter den unter a) genannten Verfahren mit einer Schutzgruppe PG¹⁰ verschen werden. Bevorzugt sind siliziumhaltige Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen unter Anwendung von Fluorid gespalten werden können, wie z. B. der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyl-diphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest. Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldiphenylsilyl-Rest.

35

40

Schritt m

(B-XV ### B-XVI)

[0122] Die unter Schritt f) eingeschürte Schutzgruppe PG⁹ wird nach den unter Schritt g) beschriebenen Verfahren gespalten.

45

Schritt n

(B-XVI ### B-XVII)

[0123] Die Oxidation des Alkohols B-XVI zum Aldehyd der allgemeinen Formel B-XVII erfolgt nach den unter h) genannten Verfahren. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern.

50

[0124] Alternativ können die Verbindungen der allgemeinen Formel B-XIII über den in Schema 5 beschriebenen Weg hergestellt werden.

45

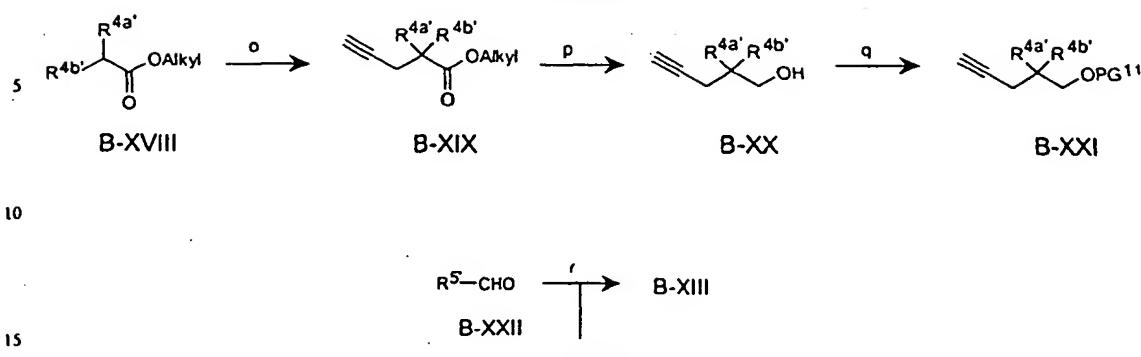
55

60

65

DE 199 54 230 A 1

Schema 5



Schritt o

(B-XVIII ### B-XIX)

[0125] Ausgehend von wohlseil erhältlichen Essigesterderivaten der allgemeinen Formel B-XVIII, in denen R^{4a} und R^{4b} die oben genannten Bedeutungen haben, wird das Esterenolat durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt und mit 3-Halogen-1-propin, vorzugsweise 3-Brom-1-propin zu Verbindungen der allgemeinen Formel B-XIX umgesetzt.

Schritt p

(B-XIX ### B-XX)

[0126] Die Reduktion des Esters B-XIX zum Alkohol B-XX erfolgt nach den unter Schritt e) beschriebenen Methoden, vorzugsweise unter Verwendung von Diisobutylaluminiumhydrid.

Schritt q

(B-XX ### B-XXI)

[0127] Die Hydroxylgruppe in B-XX kann nach den unter a) genannten Bedingungen mit einer Schutzgruppe PG¹¹ versehen werden. Bevorzugt sind Silizium haltige Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen oder Anwendung von Fluorid gespalten werden können, wie z. B. der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest. Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.

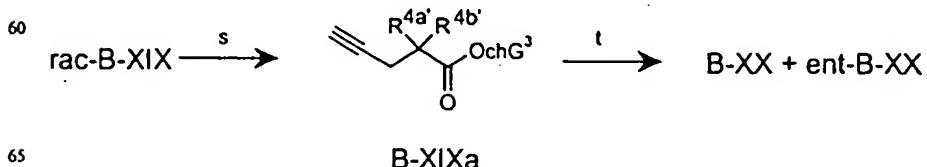
Schritt r

(B-XXI ### B-XIII)

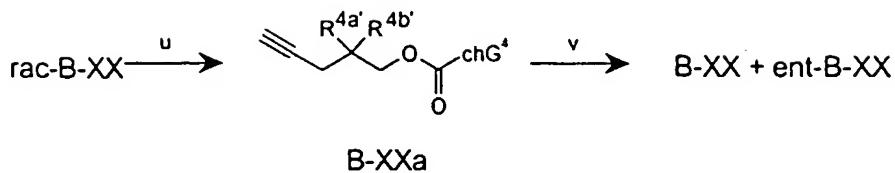
[0128] Das Acetylen B-XXI kann nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren deprotoniert und das erhaltene Acetylid mit Carbonylverbindungen der allgemeinen Formel B-XXII, in der R⁵ die oben genannte Bedeutung hat, zu einem Alkohol der allgemeinen Formel XIII umgesetzt werden. Zur Deprotonierung eignen sich Alkylalkaliverbindungen wie z. B. Butyllithium oder andere starke Basen wie z. B. Alkalihexamethyldisilazane oder Lithiumdiisopropylamid. Bevorzugt wird n-Butyllithium.

[0129] Auf dem in Schema 5 beschriebenen Weg werden zunächst die racemischen Verbindungen rac-B-XIII erhalten. Optional bieten die durchlaufenen Stufen rac-B-XIX bzw. rac-B-XX gemäß Schema 6 die Möglichkeit zur chemischen Racematspaltung und somit auch einen Zugang zu den enantiomerenreinen Verbindungen B-XX bzw. ent-B-XX, sofern R^{4a} nicht identisch ist mit R^{4b}.

Schema 6



DE 199 54 230 A 1



5

Schritt s

10

(rac-B-XIX ### B-XIXa)

[0130] Die racemische Verbindung rac-B-XIX lässt sich mit einem chiralen, optisch rein erhältlichen Alkohol chG³-OH nach den, dem Fachmann bekannten Methoden, beispielsweise dem unter Schritt d) genannten Verfahren zu einem Gemisch der diastereomeren Ester B-XIXa umsetzen und mit einfachen chromatographischen Methoden trennen. Als chirale Alkohole kommen beispielsweise Pulegol, 2-Phenylcyclohexanol, 2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-Phenylmenthol in Betracht.

15

Schritt t

20

(B-XIXa ### B-XX und ent-B-XX)

[0131] Die diastereomerenreinen Ester B-XIXa lassen sich jeweils nach dem unter Schritt e beschriebenen Verfahren zu den Alkoholen B-XX bzw. ent-B-XX reduzieren, wobei die unter Schritt s beschriebene Hilfskomponente chG³-OH 25 wiedergewonnen werden kann.

25

Schritt u

30

(rac-B-XX ### B-XXa)

[0132] Die racemische Verbindung rac-B-XX lässt sich mit einer chiralen, optisch rein erhältlichen Säure chG⁴-CO₂H, deren Ester, Anhydrid oder Säurehalogenid nach den, dem Fachmann bekannten Methoden zu einem Gemisch der diastereomeren Ester XXa umsetzen und mit einfachen chromatographischen Methoden trennen. Als chirale Säuren kommen beispielsweise Äpfelsäure, Weinsäure bzw. deren Derivate in Betracht.

35

Schritt v

40

(B-XXa ### B-XX und ent-B-XX)

[0133] Die diastereomerenreinen Ester B-XXa lassen sich jeweils nach dem unter Schritt e beschriebenen Verfahren zu den Alkoholen B-XX bzw. ent-B-XX reduzieren, oder nach den, dem Fachmann bekannten Methoden verseifen wobei im letzteren Fall die unter Schritt u beschriebene Hilfskomponente chG⁴-CO₂H wiedergewonnen werden kann.

45

Darstellung der Teilfragmente C

45

[0134] Die Darstellung der erfindungsgemäßen Teilfragmente der Formel C kann, wie in den nachfolgenden Formelschemata innerhalb der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Beispiele 1 bis 4 angegeben ist, durchgeführt werden. Durch Variation des (Hetero)arylrestes im Ausgangsprodukt im Reaktionsschritt a) (im vorliegenden Fall ist dies der 2-Methyl-4-thiazolylrest) kommt man zu entsprechend substituierten Bausteinen der Formel C und letztendlich Verbindungen der Formel I.

50

55

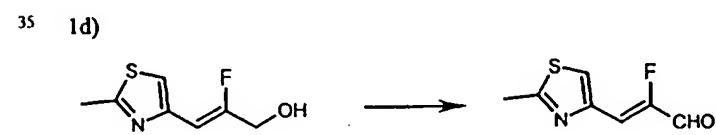
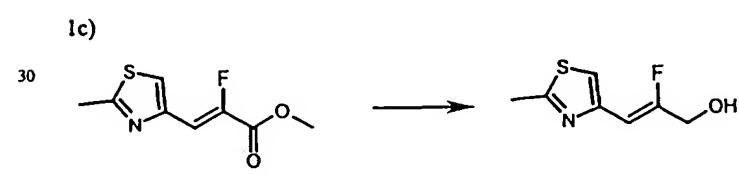
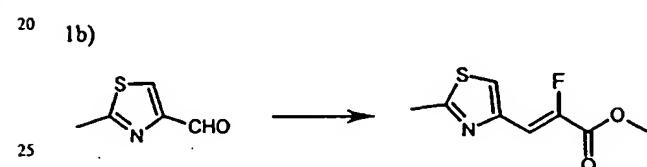
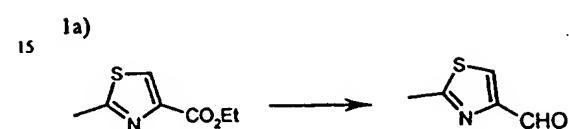
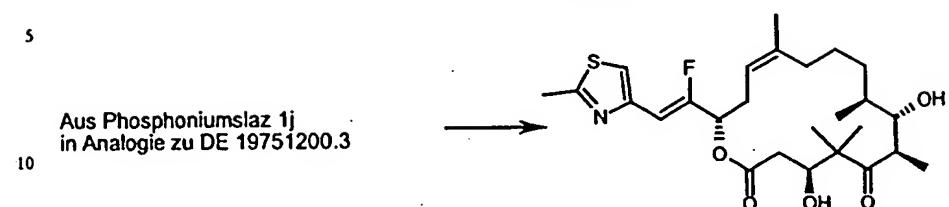
60

65

DE 199 54 230 A 1

Formelschemata zu den Beispielen 1 bis 4

Beispiel 1



45

50

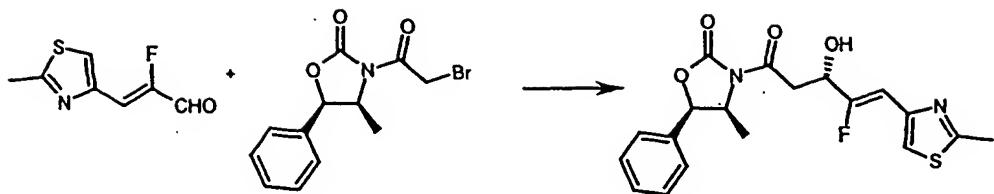
55

60

65

DE 199 54 230 A 1

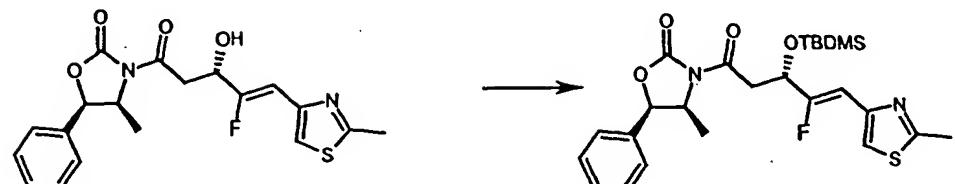
1e)



5

10

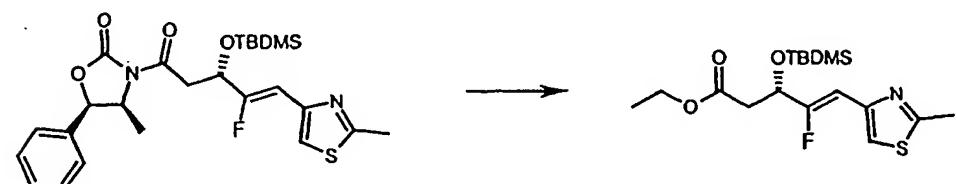
1f)



15

20

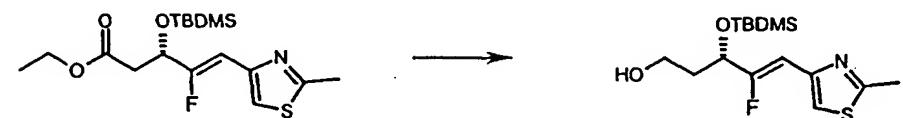
1g)



25

30

1h)



35

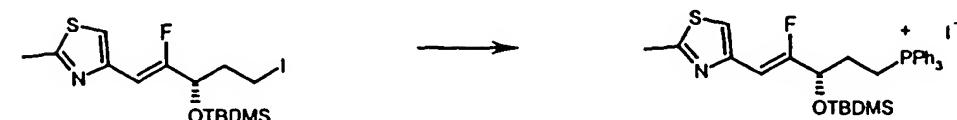
40

1i)



45

1j)

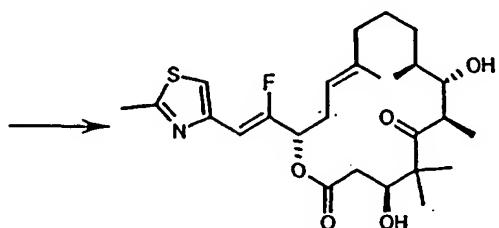


50

55

Beispiel 2

aus Phosphoniumsalz 1j
in Analogie zu Beispiel 1

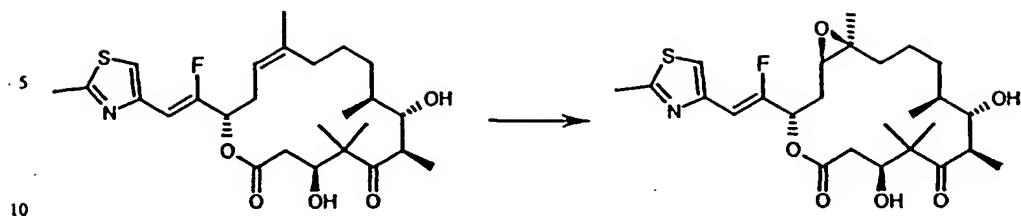


60

65

DE 199 54 230 A 1

Beispiel 3

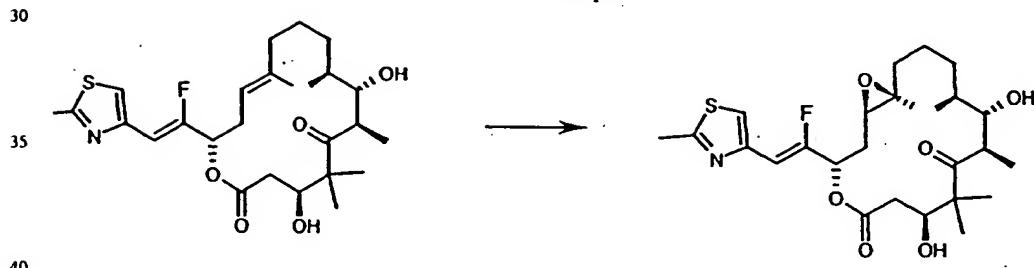


Titelverbindung A

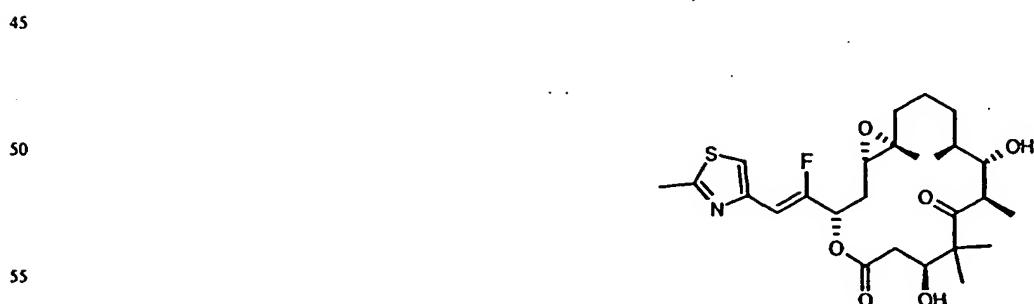


Titelverbindung B

Beispiel 4



Titelverbindung A

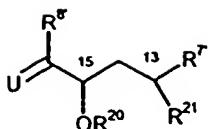


Titelverbindung B

60 [0135] Die vorliegende Erfindung betrifft außerdem die neuen C13-C16-Epothilon-Bausteine der allgemeinen Formel C als Zwischenprodukte

65

DE 199 54 230 A 1



5

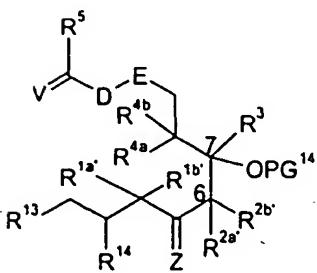
C

worin
 R^8 die bereits in der allgemeinen Formel I für R^8 genannte Bedeutung (Halogen) hat und
 R^7 ein Wasserstoffatom,
 R^{20} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG^2
 R^{21} eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG^3 , ein Phosphoniumhalogenidrest $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest $P(O)(OQ)_2$ (Q = C_1 - C_{10} -Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxidrest $P(O)Ph_2$ (Ph = Phenyl),
U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{23} , eine C_2 - C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^9 oder eine Gruppierung $CR^{10}R^{11}$,
wobei
 R^{23} für einen C_1 - C_{20} -Alkylrest,
 R^9 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^3 ,
 R^{10}, R^{11} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1 - C_{20} -Alkyl-, Aryl-, C_7 - C_{20} -Aralkylrest oder R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7gliedrigen carbocyclischen Ring stehen,
bedeuten.
[0136] Ersindungsgemäß sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel C bevorzugt,
worin
 R^8 für ein Fluor- oder Chloratom und/oder
U für ein Sauerstoffatom steht und/oder
der für R^{10} und/oder R^{11} stehende Arylrest für einen gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten, ausgewählt aus der Gruppe der Substituenten Halogen, freie Hydroxygruppe oder geschützte Hydroxygruppe OPG^5 , CO_2H , CO_2 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkyl, Azido, Nitro, Nitril, Amino (NH_2), substituierten Phenylrest oder für einen gegebenenfalls mit 1 bis 2 C_1 - C_4 -Alkylresten substituierten 5- oder 6gliedrigen Heteroarylrest,
insbesondere für einen aus der Gruppe 2-, 3-Furanyl-, 2-, 3-, 4-Pyridinyl-, 2-, 4-, 5-Thiazolyl-, 2-, 4- und 5-Imidazolylrest, der gegebenenfalls durch 1 oder 2 C_1 - C_4 -Alkylreste substituiert ist, ausgewählten Substituenten steht und/oder PG^2 und PG^3 aus der Gruppe der Substituenten Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrosuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl-, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl- und Benzoylrest ausgewählt sind, insbesondere PG^2 ein tert.-Butyldimethylsilyl-, Acetyl, Benzoyl-, Benzyl-, Tetrahydropyranyl-Rest ist.
[0137] Als Schutzgruppen PG^4 und PG^5 kommen alle schon vorstehend für PG^2 und PG^3 angegebenen Schutzgruppen in Frage.

Darstellung der Teilstücke ABC und deren Zyklisierung zu I

45

Teilfragmente der allgemeinen Formel AB



50

65

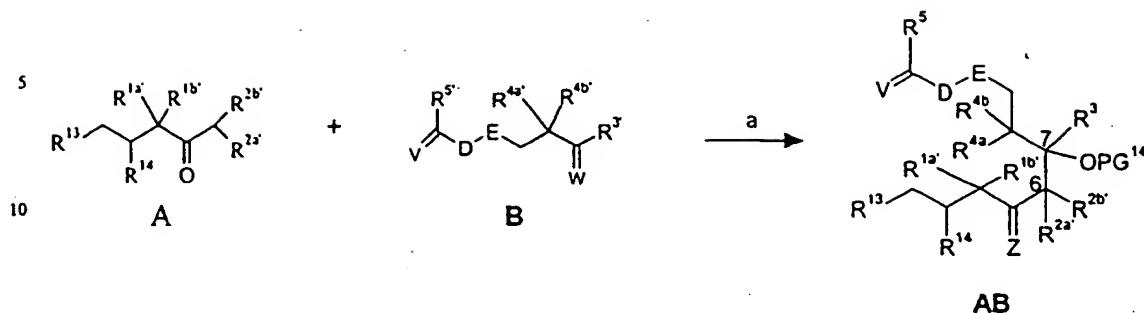
AB,

60

worin R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^{13} , R^{14} , D, E, V und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG^{14} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten A und B nach dem in Schema 8 gezeigten Verfahren erhalten.

DE 199 54 230 A 1

Schema 8

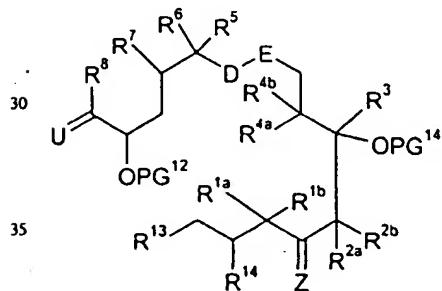


Schritt a

(A + B ### AB)

[0138] Die Verbindung B, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

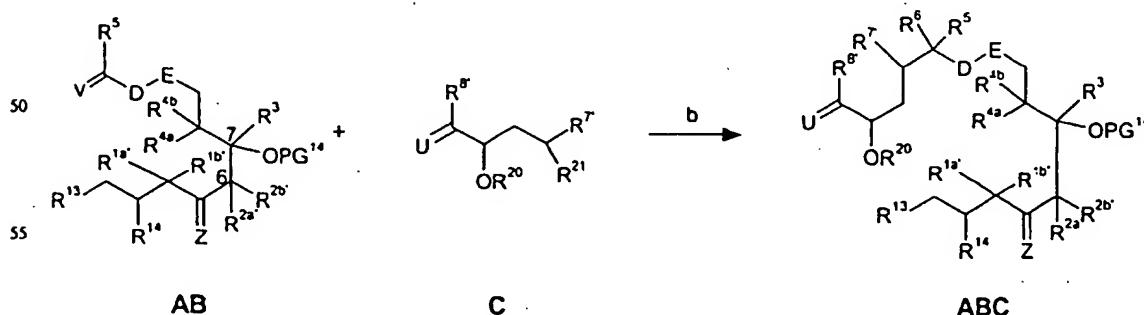
Teilfragmente der allgemeinen Formel ABC



ABC,

worin R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹³, R¹⁴, D, E, U und Z die bereits genannten Bedeutungen haben, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten AB und C nach dem in Schema 9 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 9



Schritt b

(AB + C ### ABC)

[0139] Die Verbindung C, in der R²¹ die Bedeutung eines Wittigsalzes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird durch eine geeignete Base wie z. B. n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-tert.-butanolat, Natrium- oder Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung AB, worin V die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat, umgesetzt.

DE 199 54 230 A 1

Schritt c

(ABC ### I)

[0140] Die Verbindungen ABC, in denen R^{13} eine Carbonsäure CO_2H und R^{20} ein Wasserstoffatom darstellt, setzt man nach den, dem Fachmann bekannten Methoden für die Bildung großer Macrolide zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung eines Sauerstoffatoms besitzt, um. Bevorzugt wird die in "Reagents for Organic Synthesis" Vol. 16, p 353 beschriebene Methode unter Verwendung von 2,4,6-Trichlorbenzoësäurechlorid und geeigneten Basen wie z. B. Triethylamin, 4-Dimethylaminopyridin, Natriumhydrid.

5

10

Schritt d

(ABC ### I)

[0141] Die Verbindungen ABC, in denen R^{13} eine Gruppe CH_2OH und R^{20} ein Wasserstoffatom darstellt, lassen sich vorzugsweise unter Verwendung von Triphenylphosphin und Azodiester wie beispielsweise Azodicarbonsäurediethylester zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung zweier Wasserstoffatome hat, umsetzen.

15

[0142] Die Verbindungen ABC, in denen R^{13} eine Gruppe CH_2OSO_2 -Alkyl oder CH_2OSO_2 -Aryl oder CH_2OSO_2 -Aralkyl und R^{20} ein Wasserstoffatom darstellt, lassen sich nach Deprotonierung mit geeigneten Basen wie beispielsweise Natriumhydrid, n-Butyllithium, 4-Dimethylaminopyridin, Hünig-Base, Alkylhexamethydisilazan zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung zweier Wasserstoffatome hat, zyklisieren.

20

[0143] Die flexible Funktionalisierung der beschriebenen Bausteine A, B und C gewährleistet auch eine von dem oben beschriebenen Verfahren abweichende Verknüpfungsreihenfolge, die zu den Bausteinen ABC führt. Diese Verfahren sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

25

Verknüpfungsmöglichkeiten	Verknüpfungsmethoden a bis e	Voraussetzungen
A + B ### A-B	a: Aldol (siehe Schema 8)	$Z = W = \text{Sauerstoff}$
B + C ### B-C	b: Wittig (analog Schema 9)	$U = \text{Sauerstoff und } R^{21} = \text{Wittigsalz}$ oder Phosphinoxid oder Phosphonat
	e: McMurry	$U = V = \text{Sauerstoff}$
A + C ### A-C	c: Veresterung (z. B. 2,4,6- Trichlorbenzoylchlorid / 4- Dimethylaminopyridin) d: Veretherung (z.B. Mitsunobu)	$R^{13} = CO_2R^{13b}$ oder $COHal$ und $R^{20} = \text{Wasserstoff}$ $R^{13} = CH_2OH$ und $R^{20} =$ $\text{Wasserstoff oder } SO_2\text{-Alkyl oder}$ $SO_2\text{-Aryl oder } SO_2\text{-Aralkyl}$

30

35

40

45

50

55

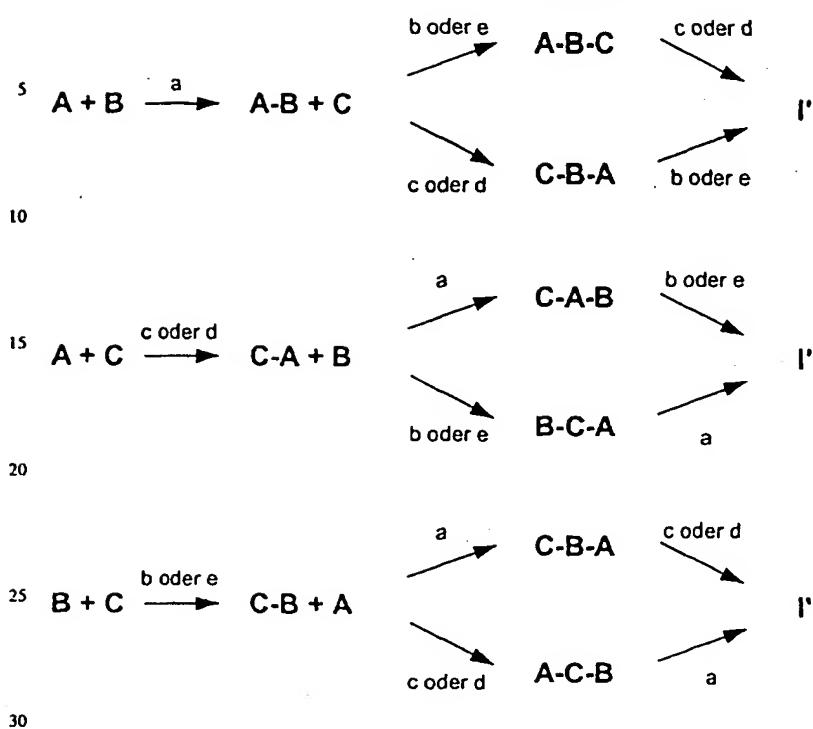
[0144] Nach diesen Verfahren lassen sich die Bausteine A, B und C, wie in Schema 10 angegeben, verknüpfen:

60

65

DE 199 54 230 A 1

Schema 10



[0145] Freie Hydroxylgruppen in I, A, B, C, AB, ABC können durch Veretherung oder Veresterung, freie Carbonylgruppen durch Ketalisierung, Enoletherbildung oder Reduktion weiter funktionell abgewandelt sein.

[0146] Die Erfindung betrifft alle Stereoisomeren dieser Verbindungen und auch deren Gemische.

35

Biologische Wirkungen und Anwendungsbereiche der neuen Derivate

[0147] Die neuen Verbindungen der Formel I sind wertvolle Pharmaka. Sie interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren und sind somit in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen. Dies betrifft vor allem schnell wachsende, neoplastische Zellen, deren Wachstum durch interzelluläre Regelmechanismen weitgehend unbeeinflußt ist. Wirkstoffe dieser Art sind prinzipiell geeignet zur Behandlung maligner Tumoren. Als Anwendungsbereich seien beispielweise genannt die Therapie von Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nieren-Karzinomen, dem malignen Melanom, der akuten lymphozytären und myelocytären Leukämie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich aufgrund ihrer Eigenschaften prinzipiell zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen wie beispielsweise der Psoriasis oder der Arthritis. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sich prinzipiell in die hierfür verwendeten polymeren Materialien auf- bzw. einbringen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumortherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

50 [0148] Als Beispiele seien genannt die Kombination mit

- Platinkomplexen wie z. B. Cisplatin, Carboplatin,
- interkalierenden Substanzen z. B. aus der Klasse der Anthracycline wie z. B. Doxorubicin oder aus der Klasse der Antrapyrazole wie z. B. Cl-941,
- 55 - mit Tubulin interagierenden Substanzen z. B. aus der Klasse der Vinka-Alkaloide wie z. B. Vincristin, Vinblastin oder aus der Klasse der Taxane wie z. B. Taxol, Taxotere oder aus der Klasse der Makrolide wie z. B. Rhizoxin oder andere Verbindungen wie z. B. Colchicin, Combretastatin A-4,
- DNA Topoisomeraseinhibitoren wie z. B. Camptothecin, Etoposid, Topotecan, Teniposid,
- Folate- oder Pyrimidin-Antimetaboliten wie z. B. Lometrexol, Gemcitabin,
- 60 - DNA alkylierenden Verbindungen wie z. B. Adozelesin, Dystamycin A,
- Inhibitoren von Wachstumsfaktoren (z. B. von PDGF, EGF, TGF β , EGF) wie z. B. Somatostatin, Suramin, Bombesin-Antagonisten,
- Inhibitoren der Protein Tyrosin Kinase oder der Protein Kinasen A oder C wie z. B. Erbstatin, Genistein, Staurosporin, IImofosin, 8-Cl-cAMP,
- 65 - Antihormonen aus der Klasse der Antigestagene wie z. B. Mifepriston, Onapriston oder aus der Klasse der Antiöstrogene wie z. B. Tamoxifen oder aus der Klasse der Antiandrogene wie z. B. Cyproteronacetat,
- Metastasen inhibierenden Verbindungen z. B. aus der Klasse der Eicosanoide wie z. B. PG I_2 , PGE $_1$, 6-Oxo-PGE $_1$ sowie deren stabiler Derivate (z. B. Iloprost, Cicaprost, Misoprostol),

DE 199 54 230 A 1

- Inhibitoren onkogener RAS-Proteine, welche die mitotische Signaltransduktion beeinflussen wie beispielsweise Inhibitoren der Farnesyl-Protein-Transferase,
- natürlichen oder künstlich erzeugten Antikörpern, die gegen Faktoren bzw. deren Rezeptoren, die das Tumorgewachstum fördern, gerichtet sind wie beispielsweise der erbB2-Antikörper.

[0149] Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel auf Basis der pharmazeutisch verträglichen, d. h. in den verwendeten Dosen nicht toxischen Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls zusammen mit den üblichen Hilfs- und Trägerstoffen. 5

[0150] Die erfundungsgemäßen Verbindungen können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu pharmazeutischen Präparaten für die enteralc, percutanc, parenterale oder lokale Applikation verarbeitet werden. Sie können in Form von Tablettten, Dragees, Gelkapseln, Granulaten, Suppositorien, Implantaten, injizierbaren sterilen wässrigen oder öligen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, Salben, Cremes und Gelen verabreicht werden. 10

[0151] Der oder die Wirkstoffe können dabei mit den in der Galenik üblichen Hilfsstoffen wie z. B. Gummiarabikum, Talk, Stärke, Mannit, Methylcellulose, Laktose, Tensiden wie Tweens oder Myrij, Magnesiumstearat, wässrigen oder nicht wässrigen Trägern, Paraffinderivaten, Netz-, Dispergier-, Emulgier-, Konservierungsmitteln und Aromastoffen zur Geschmackskorrektur (z. B. etherischen Ölen) gemischt werden. 15

[0152] Die Erfindung betrifft somit auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff zumindest eine erfundungsgemäße Verbindung enthalten. Eine Dosiseinheit enthält etwa 0,1–100 mg Wirkstoff(e). Die Dosierung der erfundungsgemäßen Verbindungen liegt beim Menschen bei etwa 0,1–1000 mg pro Tag. 20

[0153] Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung, ohne sie darauf einschränken zu wollen. 25

[0154] Bei der Numerierung der Beispiele für die jeweiligen Ausgangsverbindungen und bei der Numerierung der Beispiele für die erfundungsgemäßen Verbindungen wird jeweils mit der Numerierung als Beispiel 1 begonnen:

Herstellung der Bausteine der allgemeinen Formel A aus Pantolacton bzw. aus Malonsäuredialkylestern

25

(DE 197 51 200.3 bzw. PCT/EP 98/05064)

Beispiel 1

30

(3S)-1-Oxa-2-oxo-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethyl-cyclopentan

[0155] Die Lösung von 74,1 g (569 mmol) D-(-)-Pantolacton in 1 l wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 102 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran, 2 g p-Toluolsulfonsäure-Pyridiniumsalz und röhrt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an ca. 5 kg feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 119,6 g (558 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl. 35

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,13 (3H), 1,22 (3H), 1,46–1,91 (6H), 3,50–3,61 (1H), 3,86 (1H), 3,92 (1H), 4,01 (1H), 4,16 (1H), 5,16 (1H) ppm. 40

Beispiel 2

45

(2RS,3S)-1-Oxa-2-hydroxy-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethyl-cyclopentan

[0156] Die Lösung von 117,5 g (548 mmol) der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung in 2,4 l wasserfreiem Toluol kühl man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt innerhalb 1 Stunde mit 540 ml einer 1,2molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und röhrt noch 3 Stunden bei -70°C. Man läßt auf -20°C erwärmen, versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, Wasser und trennt die ausgefallenen Aluminiumsalze durch Filtration über Celite ab. Das Filtrat wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Isoliert werden nach Filtration und Lösungsmittelabzug 111,4 g (515 mmol, 94%) der Titelverbindung als farbloses Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt. 50

IR (CHCl₃): 3480, 3013, 2950, 2874, 1262, 1133, 1074, 1026 und 808 cm⁻¹.

Beispiel 3

55

(3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(R)-yloxy)-pent-4-en-1-ol und (3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(S)-yloxy)-pent-4-en-1-ol

[0157] Die Aufschämmung von 295 g Methyltrifenyphosphoniumbromid in 2,5 l wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei -60°C mit 313 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan, läßt auf 23°C erwärmen, eine Stunde nachröhren und kühl auf 0°C. Man versetzt mit der Lösung von 66,2 g (306 mmol) der nach Beispiel 2 dargestellten Verbindung in 250 ml Tetrahydrofuran, läßt auf 23°C erwärmen und 18 Stunden röhren. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an ca. 5 l feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 36,5 g (170 mmol, 56%) des unpolaren, 14,4 g (67,3 mmol, 22%) des polaren THP-Isomeren der Titelverbindung sowie 7,2 g (33,3 mmol; 11%) des Ausgangsmaterials jeweils als farbloses Öl. 60

65

DE 199 54 230 A 1

¹H-NMR (CDCl₃), unpolares Isomer: δ = 0,78 (3H), 0,92 (3H), 1,41–1,58 (4H), 1,63–1,87 (2H), 3,18 (1H), 3,41 (1H), 3,48 (1H), 3,68 (1H), 3,94 (1H), 4,00 (1H), 4,43 (1H), 5,19 (1H), 5,27 (1H), 5,75 (1H) ppm.
¹H-NMR (CDCl₃), polares Isomer: δ = 0,83 (3H), 0,93 (3H), 1,42–1,87 (6H), 2,76 (1H), 3,30 (1H), 3,45 (1H), 3,58 (1H), 3,83 (1H), 3,89 (1H), 4,65 (1H), 5,12–5,27 (2H), 5,92 (1H) ppm.

5

Beispiel 4

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-pantan-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pent-4-en

10 [0158] Die Lösung von 59,3 g (277 mmol) des nach Beispiel 3 dargestellten THP-Isomeren-Gemisches in 1000 ml wasserfreiem Dimethylformamid versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 28 g Imidazol, 85 ml tert.-Butyldiphenylchlorsilan und röhrt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 106,7 g (236 nmol, 85%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,89 (3H), 0,99 (3H), 1,08 (9H), 1,34–1,82 (6H), 3,40 (1H), 3,51 (2H), 3,76 (1H), 4,02 (1H), 4,67 (1H), 5,18 (1H), 5,23 (1H), 5,68 (1H), 7,30–7,48 (6H), 7,60–7,73 (4H) ppm.

20

Beispiel 5

20 [0159] Die Lösung von 3,09 g (6,83 mmol) der nach Beispiel 4 dargestellten Verbindung in 82 ml Tetrahydrosuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 23°C mit 13,1 ml einer 1 molaren Lösung von Boran in Tetrahydrosuran und läßt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man unter Eiskühlung mit 16,4 ml einer 5%igen Na-tronlauge sowie 8,2 ml einer 30%igen Wasserstoffperoxidlösung und röhrt weitere 30 Minuten. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser, gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,78 g (3,78 mmol, 55%) der Titelverbindung als chromatographisch trennbares Gemisch der beiden THP-Epimeren sowie 0,44 g (1,14 mmol, 17%) der Titelverbindung aus Beispiel 6 jeweils als farbloses Öl.
1¹H-NMR (CDCl₃), unpolares THP-Isomer: δ = 0,80 (3H), 0,88 (3H), 1,10 (9H), 1,18–1,80 (9H), 3,27 (1H), 3,39 (1H), 3,48 (1H), 3,64 (1H), 3,83 (1H), 3,904,08 (2H), 4,49 (1H), 7,31–7,50 (6H), 7,58–7,73 (4H) ppm.
1¹H-NMR (CDCl₃), polares THP-Isomer: δ = 0,89 (3H), 0,98 (3H), 1,08 (9H), 1,36–1,60 (4H), 1,62–1,79 (3H), 1,88 (1H), 2,03 (1H), 3,37 (1H), 3,50 (1H), 3,57 (1H), 3,62–3,83 (4H), 4,70 (1H), 7,30–7,48 (6H), 7,61–7,73 (4H) ppm.

40

Beispiel 6

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-pantan-3,5-diol

40 [0160] Die Lösung von 570 mg (1,55 mmol) der nach Beispiel 12 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 5 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 410 mg (1,06 mmol, 68%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
1¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,82 (3H), 0,93 (3H), 1,08 (9H), 1,56–1,79 (2H), 3,11 (1H), 3,50 (2H), 3,78–3,92 (3H), 4,02 (1H), 7,34–7,51 (6H), 7,61–7,71 (4H) ppm.

50

Beispiel 7, Variante I

4(S)-[2-Methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

50 [0161] Die Lösung von 100 mg (0,212 mmol) der nach Beispiel 5 dargestellten Verbindungen in 2,6 ml wasserfreiem Aceton versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 78,9 mg Kupfer(II)sulfat, einer Spatelspitze p-Toluolsulfinsäure-Monohydrat und röhrt 16 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Diethylether, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 24 mg (56 µmol, 27%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
1¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,83 (3H), 0,89 (3H), 1,07 (9H), 1,30 (1H), 1,36 (3H), 1,44 (3H), 1,71 (1H), 3,24 (1H), 3,62 (1H), 3,86 (1H), 3,91–4,03 (2H), 7,31–7,48 (6H), 7,61–7,74 (4H) ppm.

60

Variante II

[0162] 320 mg (0,88 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 7; Variante I um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 234 mg (0,548 mmol, 62%) der Titelverbindung.

65

Variante III

[0163] Die Lösung von 5,60 g (14,5 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 250 ml wasserfreiem Di-

DE 199 54 230 A 1

chlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 10 ml 2,2-Dimethoxypropan, 145 mg Campher-10-sulfonsäure und röhrt 6 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit Triethylamin, verdünnt mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 5,52 g (12,9 mmol, 89%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

5

Beispiel 8



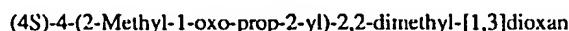
[0164] Die Lösung von 5,6 g (13,1 mmol) der nach Beispiel 7 dargestellten Verbindung in 75 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 39 ml einer 1molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und erwärmt 16 Stunden auf 50°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 2,43 g (12,9 mmol, 99%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

10

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,87 (3H), 0,90 (3H), 1,35 (1H), 1,37 (3H), 1,43 (3H), 1,77 (1H), 2,93 (1H), 3,36 (1H), 3,53 (1H), 3,79 (1H), 3,87 (1H), 3,96 (1H) ppm.

15

Beispiel 9



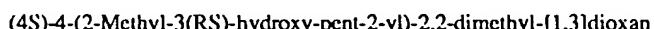
[0165] Die Lösung von 0,13 ml Oxalylchlorid in 5,7 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt mit 0,21 ml Dimethylsulfoxid, der Lösung von 200 mg (1,06 mmol) der nach Beispiel 8 dargestellten Verbindung in 5,7 ml wasserfreiem Dichlormethan und röhrt 0,5 Stunden. Anschließend versetzt man mit 0,65 ml Triethylamin, lässt 1 Stunde bei -30°C reagieren und versetzt mit n-Hexan und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige noch mehrfach mit n-Hexan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um.

20

25

30

Beispiel 10



35

[0166] Die Lösung von 900 mg (4,83 mmol) der nach Beispiel 9 dargestellten Verbindung in 14 ml wasserfreiem Diethylether versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 0°C mit 2,42 ml einer 2,4molaren Lösung von Ethylmagnesiumbromid in Diethylether, lässt auf 23°C erwärmen und 16 Stunden röhren. Man versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 321 mg (1,48 mmol, 31%) des unpolaren 3R- oder 3S-Epimeren der Titelverbindung, 542 mg (2,51 mmol, 52%) des polaren 3S- oder 3R-Epimeren der Titelverbindung sowie 77 mg der in Beispiel 8 beschriebenen Titelverbindung jeweils als farbloses Öl.

40

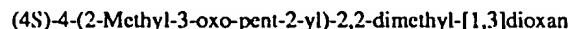
¹H-NMR (CDCl₃) unpolares Isomer: δ = 0,86 (3H), 0,89 (3H), 1,03 (3H), 1,25–1,37 (2H), 1,37 (3H), 1,46 (3H), 1,49 (1H), 1,84 (1H), 3,35 (1H), 3,55 (1H), 3,81–4,02 (3H) ppm.

45

¹H-NMR (CDCl₃) polares Isomer: δ = 0,72 (3H), 0,91 (3H), 0,99 (3H), 1,25–1,44 (2H), 1,38 (3H), 1,43–1,60 (1H), 1,49 (3H), 1,76 (1H), 3,39 (1H), 3,63 (1H), 3,794,03 (3H) ppm.

50

Beispiel 11



55

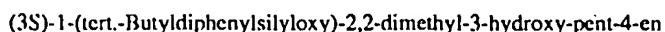
[0167] Die Lösung von 850 mg (3,93 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 10 dargestellten Verbindungen in 63 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man mit Molkularsieb (4A, ca. 80 Kugeln), 690 mg N-Methylmorpholin-N-oxid, 70 mg Tetrapropylammoniumperruthenat und röhrt 16 Stunden bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man engt ein und reinigt das erhaltene Rohprodukt durch Chromatographie an ca. 200 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 728 mg (3,39 mmol, 86%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

55

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,00 (3H), 1,07 (3H), 1,11 (3H), 1,31 (1H), 1,32 (3H), 1,41 (3H), 1,62 (1H), 2,52 (2H), 3,86 (1H), 3,97 (1H), 4,05 (1H) ppm.

60

Beispiel 12



65

[0168] Die Lösung von 106,7 g (236 mmol) der nach Beispiel 4 dargestellten Verbindung in 1,5 l wasserfreiem Ethanol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 5,9 g Pyridinium-p-Toluolsulfonat und erhitzt 6 Stun-

DE 199 54 230 A 1

den auf 50°C. Nach Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 82,6 g (224 mmol, 95%) der Titelverbindung als farbloses Öl, in dem noch zusätzlich ca. 5 g Ethoxytetrahydropyran enthalten sind.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) einer analytischen Probe: $\delta = 0,89$ (6H), 1,08 (9H), 3,45 (1H), 3,49 (1H), 3,58 (1H), 4,09 (1H), 5,21 (1H), 5,33 (1H), 5,93 (1H), 7,34–7,51 (6H), 7,63–7,73 (4H) ppm.

Beispiel 13

(4S)-4-((2RS)-3-Methyl-2-hydroxy-prop-3-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

10 [0169] In Analogie zu Beispiel 10 werden 450 mg (2,42 mmol) der nach Beispiel 9 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Methylmagnesiumbromid umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung isoliert man 431 mg (2,13 mmol, 88%) eines chromatographisch trennbaren Gemisches der epimeren Titelverbindungen als farbloses Öl.

15 Beispiel 14

(4S)-4-(3-Methyl-2-oxo-prop-3-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

20 [0170] In Analogie zu Beispiel 11 werden 420 mg (2,08 mmol) der nach Beispiel 13 dargestellten Verbindungen umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung isoliert man 388 mg (1,94 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,08$ (3H), 1,12 (3H), 1,33 (3H), 1,35 (1H), 1,42 (3H), 1,63 (1H), 2,17 (3H), 3,87 (1H), 3,98 (1H), 4,04 (1H) ppm.

25 Beispiel 15

(4S)-4-((3RS)-2-Methyl-3-hydroxy-hex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

30 [0171] In Analogie zu Beispiel 10 werden 450 mg (2,42 mmol) der nach Beispiel 9 dargestellten Verbindung unter Verwendung von n-Propylmagnesiumbromid umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung isoliert man insgesamt 244 mg (1,06 mmol, 44%) eines trennbaren Gemisches der epimeren Titelverbindungen sowie 191 mg der in Beispiel 8 beschriebenen Titelverbindung jeweils als farbloses Öl.

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) unpolares Isomer: $\delta = 0,87$ (3H), 0,89 (3H), 0,94 (3H), 1,25–1,52 (4H), 1,38 (3H), 1,45 (3H), 1,66 (1H), 1,85 (1H), 3,46 (1H), 3,80–4,02 (4H) ppm.

40 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) polares Isomer: $\delta = 0,73$ (3H), 0,92 (3H), 0,95 (3H), 1,19–1,84 (6H), 1,37 (3H), 1,49 (3H), 3,49 (1H), 3,60 (3H), 3,80–4,03 (3H) ppm.

Beispiel 16

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

45 [0172] In Analogie zu Beispiel 11 werden 230 mg (1,00 mmol) der nach Beispiel 15 dargestellten Verbindungen umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung isoliert man 185 mg (0,81 mmol, 81%) der Titelverbindung als farbloses Öl. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,88$ (3H), 1,04 (3H), 1,12 (3H), 1,22–1,37 (1H), 1,31 (3H), 1,40 (3H), 1,48–1,71 (3H), 2,46 (2H), 3,83 (3H), 3,96 (3H), 4,04 (3H) ppm.

50 Beispiel 17

(4R)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

55 [0173] Ausgehend von L-(+)-Pantolacton wird in Analogie zu den in den Beispielen 1 bis 9 und 12 beschriebenen Verfahren über die jeweils enantiomeren Zwischenstufen die Titelverbindung hergestellt.

59 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,00$ (3H), 1,07 (3H), 1,12 (3H), 1,24–1,37 (1H), 1,31 (3H), 1,40 (3H), 1,61 (1H), 2,50 (2H), 3,84 (1H), 3,95 (1H), 4,03 (1H) ppm.

65 Beispiel 18

(4R)-4-(3-Methyl-2-oxo-prop-3-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

60 [0174] Ausgehend von L-(+)-Pantolacton wird in Analogie zu den in den Beispielen 1 bis 9 und 12 bis 14 beschriebenen Verfahren über die jeweils enantiomeren Zwischenstufen die Titelverbindung hergestellt.

64 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,07$ (3H), 1,12 (3H), 1,30–1,39 (1H), 1,33 (3H), 1,43–1,62 (1H), 2,17 (3H), 3,86 (1H), 3,96 (1H), 4,03 (1H) ppm.

70 Beispiel 19

(4R)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

75 [0175] Ausgehend von L-(+)-Pantolacton wird in Analogie zu den in den Beispielen 1 bis 9, 12, 15 und 16 beschriebe-

DE 199 54 230 A 1

nen Verfahren über die jeweils enantiomeren Zwischenstufen die Titelverbindung hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,88 (3H), 1,04 (3H), 1,12 (3H), 1,22–1,37 (1H), 1,31 (3H), 1,41 (3H), 1,48–1,72 (3H), 2,47 (2H), 3,84 (1H), 3,96 (1H), 4,05 (1H) ppm.

Beispiel 20

5

(2S,4S)-2-(2-Cyanophenyl)-4-(2-methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl)-[1,3]dioxan

[0176] Die Lösung von 1,00 g (2,59 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 50 ml Benzol versetzt man mit 850 mg 2-Cyanobenzaldehyd, einer Spatelspitze p-Isobuolsulfonsäure-Monohydrat und refluxiert 16 Stunden am Wasserabscheider unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man versetzt mit 0,5 ml Triethylamin, verdünnt mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,22 g (2,44 mmol, 94%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

10

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,99 (6H), 1,05 (9H), 1,47 (1H), 1,98 (1H), 3,34 (1H), 3,63 (1H), 3,96–4,09 (2H), 4,31 (1H), 5,75 (1H), 7,17 (2H), 7,24–7,51 (5H), 7,51–7,74 (7H) ppm.

15

Beispiel 21

20

(2S,4S)-2-(2-Cyanophenyl)-4-(2-methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-[1,3]dioxan

[0177] In Analogie zu Beispiel 8 setzt man 1,22 g (2,44 mmol) der nach Beispiel 20 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 593 mg (2,27 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

25

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,89 (3H), 0,97 (3H), 1,51 (1H), 2,01 (1H), 2,42 (1H), 3,31 (1H), 3,72 (1H), 3,97 (1H), 4,02 (1H), 4,39 (1H), 5,78 (1H), 7,46 (1H), 7,63 (1H), 7,69 (1H), 7,75 (1H) ppm.

Beispiel 22

30

(2S,4S)-2-(2-Cyanophenyl)-4-(2-methyl-1-oxo-prop-2-yl)-[1,3]dioxan

[0178] In Analogie zu Beispiel 9 setzt man 570 mg (2,18 mmol) der nach Beispiel 21 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 780 mg der Titelverbindung als gelbes Öl, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

35

Beispiel 23

(2S,4S)-2-(2-Cyanophenyl)-4-((3RS)-2-methyl-3-hydroxy-pent-2-yl)-[1,3]dioxan

40

[0179] In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 780 mg (max. 2,18 mmol) des nach Beispiel 22 dargestellten Rohproduktes um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 468 mg (1,62 mmol, 74%) der epimeren Titelverbindungen als farbloses Öl.

45

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,81–1,09 (9H), 1,22–1,43 (1H), 1,43–1,70 (2H), 2,04 (1H), 2,35 (0,55H), 2,89 (0,45H), 3,41–3,59 (1H), 3,89–4,13 (2H), 4,36 (1H), 5,78 (0,45H), 5,81 (0,55H), 7,45 (1H), 7,54–7,78 (3H) ppm.

Beispiel 24

45

(2S,4S)-2-(2-Cyanophenyl)-4-(2-methyl-3-oxo-pent-2-yl)-[1,3]dioxan

[0180] In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 463 mg (1,60 mmol) der nach Beispiel 23 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 420 mg (1,46 mmol, 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

50

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,00 (3H), 1,19 (3H), 1,24 (3H), 1,49 (1H), 1,92 (1H), 2,56 (2H), 4,03 (1H), 4,16 (1H), 4,32 (1H), 5,78 (1H), 7,44 (1H), 7,60 (1H), 7,64–7,72 (2H) ppm.

55

Beispiel 25

55

[0181] (4S,2S)-4-[2-Methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-2-phenyl-[1,3]dioxan

[0182] In Analogie zu Beispiel 20 setzt man 1,00 g (2,59 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 50 ml Toluol unter Verwendung von Benzaldehyd um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,2 g (2,53 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

60

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,93 (3H), 1,00 (3H), 1,07 (9H), 1,43 (1H), 1,92 (1H), 3,30 (1H), 3,72 (1H), 3,95 (1H), 4,00 (1H), 4,30 (1H), 5,53 (1H), 7,18 (2H), 7,29–7,49 (9H), 7,61 (2H), 7,67 (2H) ppm.

Beispiel 26

65

(4S,2S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan

[0183] In Analogie zu Beispiel 8 setzt man 1,20 g (2,53 mmol) der nach Beispiel 25 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 518 mg (2,19 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

65

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,98 (6H), 1,49 (1H), 2,00 (1H), 2,49 (1H), 3,46 (1H), 3,6 (1H), 3,81 (1H), 3,98 (1H), 4,33 (1H),

DE 199 54 230 A 1

5,51 (1H), 7,30-7,41 (3H), 7,41-7,51 (2H) ppm.

Beispiel 27

5 (2S,4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan

[0184] In Analogie zu Beispiel 9 setzt man 500 mg (2,12 mmol) der nach Beispiel 26 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 715 mg der Titelverbindung als gelbes Öl, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 28

10 (2S,4S)-4-((3RS)-2-Methyl-3-hydroxy-pent-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan

[0185] In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 715 mg (max. 2,12 mmol) des nach Beispiel 27 dargestellten Rohproduktes um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 440 mg (1,66 mmol, 79%) der epimeren Titelverbindungen als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,80-1,10 (9H), 1,23-1,42 (1H), 1,42-1,70 (2H), 1,90-2,16 (1H), 2,92 (0,6 H), 3,07 (0,4H), 3,40-3,53 (1H), 3,86 (1H), 3,98 (1H), 4,32 (1H), 5,49 (0,4H), 5,55 (0,6H), 7,28-7,40 (3H), 7,40-7,51 (2H) ppm.

Beispiel 29

20 (2S,4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan

[0186] In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 435 mg (1,65 mmol) der nach Beispiel 28 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 410 mg (1,56 mmol, 95%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,02 (3H), 1,17 (3H), 1,23 (3H), 1,44 (1H), 1,84 (1H), 2,58 (2H), 3,97 (1H), 4,06 (1H), 4,30 (1H), 5,50 (III), 7,28-7,49 (5II) ppm.

Beispiel 30

30 (4S)-4-(2-Methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl)-2,2-pentamethylen-[1,3]dioxan

[0187] In Analogie zu Beispiel 20 setzt man 1,00 g (2,59 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 50 ml Toluol unter Verwendung von Cyclohexanon um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,09 g (2,34 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,84 (3H), 0,89 (3H), 0,97-1,10 (10H), 1,20-1,64 (9H), 1,71 (1H), 2,13 (1H), 3,33 (1H), 3,56 (III), 3,81 (III), 3,89 (III), 3,99 (III), 7,32-7,49 (6II), 7,60-7,74 (4ID) ppm.

Beispiel 31

40 (4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2,2-pentamethylen-[1,3]dioxan

[0188] In Analogie zu Beispiel 8 setzt man 1,09 g (2,34 mmol) der nach Beispiel 30 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 470 mg (2,06 mmol, 88%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,88 (3H), 0,94 (3H), 1,24-1,71 (10H), 1,81 (1H), 2,18 (1H), 3,09 (1H), 3,39 (1H), 3,60 (1H), 3,80 (1H), 3,87 (1H), 4,02 (1H) ppm.

Beispiel 32

50 (4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-pentamethylen-[1,3]dioxan

[0189] In Analogie zu Beispiel 9 setzt man 450 mg (1,97 mmol) der nach Beispiel 31 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 678 mg der Titelverbindung als gelbes Öl, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 33

55 (4S)-4-(2-Methyl-3-hydroxy-pent-2-yl)-2,2-pentamethylen-[1,3]dioxan

[0190] In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 678 mg (max. 1,97 mmol) des nach Beispiel 32 dargestellten Rohproduktes um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 391 mg (1,54 mmol, 77%) der epimeren Titelverbindungen als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,70-1,08 (9H), 1,23-1,98 (13H), 2,01-2,13 (1H), 3,37-3,50 (1H), 3,61 (0,5H), 3,80-4,06 (3,5H) ppm.

65

DE 199 54 230 A 1

Beispiel 34

(4S)-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2,2-pentamethylen-[1,3]dioxan

[0191] In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 386 mg (1,51 mmol) der nach Beispiel 33 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 376 mg (1,48 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,01$ (3H), 1,09 (3H), 1,17 (3H), 1,22–1,38 (3H), 1,40–1,72 (8H), 2,15 (1H), 2,57 (2H), 3,81 (1H), 3,92–4,07 (2H) ppm.

Beispiel 35

10

(4S)-4-[2-Methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-2,2-tetramethylen-[1,3]dioxan

[0192] In Analogie zu Beispiel 20 setzt man 1,00 g (2,59 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 50 ml Toluol unter Verwendung von Cyclopentanon um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 997 mg (2,20 mmol, 85%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,84$ (3H), 0,88 (3H), 0,99–1,10 (10H), 1,30 (1H), 1,50–1,99 (8H), 3,23 (1H), 3,60 (1H), 3,80–3,98 (3H), 7,31–7,49 (6H), 7,61–7,73 (4H) ppm.

Beispiel 36

20

(4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2,2-tetramethylen-[1,3]dioxan

[0193] In Analogie zu Beispiel 8 setzt man 997 mg (2,20 mmol) der nach Beispiel 35 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 415 mg (1,94 mmol, 88%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,90$ (6H), 1,36 (1H), 1,53–2,02 (9H), 2,93 (1H), 3,39 (1H), 3,55 (1H), 3,70 (1H), 3,87 (1H), 3,96 (1H) ppm.

Beispiel 37

25

(4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-tetramethylen-[1,3]dioxan

[0194] In Analogie zu Beispiel 9 setzt man 400 mg (1,87 mmol) der nach Beispiel 36 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 611 mg der Titelverbindung als gelbes Öl, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

35

Beispiel 38

(4S)-4-(2-Methyl-3-hydroxy-pent-2-yl)-2,2-tetramethylen-[1,3]dioxan

[0195] In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 611 mg (max. 1,87 mmol) der nach Beispiel 37 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 353 mg (1,46 mmol, 78%) der epimeren Titelverbindungen als farbloses Öl.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,71$ –1,09 (9H), 1,20–1,44 (2H), 1,44–1,78 (5H), 1,78–2,02 (5H), 3,32–3,44 (1H), 3,51–3,60 (1H), 3,76 (1H), 3,80–4,02 (2H) ppm.

45

Beispiel 39

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2,2-tetramethylen-[1,3]dioxan

[0196] In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 348 mg (1,44 mmol) der nach Beispiel 38 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 332 mg (1,38 mmol, 96%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,00$ (3H), 1,07 (3H), 1,17 (3H), 1,31 (1H), 1,50–2,00 (9H), 2,52 (2H), 3,84 (1H), 3,88–3,99 (2H) ppm.

50

Beispiel 40

55

1,1-Cyclobutandimethanol

[0197] Zu einer Lösung von 20 g (99,9 mmol) 1,1-Cyclobutandicarbonsäurediethylester in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran werden bei 0°C 170 ml einer 1,2molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid getropft. Man lässt eine Stunde bei 0°C nachröhren und addiert dann 30 ml Wasser. Es wird über Celite filtriert. Das Filtrat wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt (9,9 g, 85,2 mmol, 85%) wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt.

60

65

DE 199 54 230 A 1

Beispiel 41

1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutanmethanol

5 [0198] Zu einer Suspension von 3,4 g Natriumhydrid (60%ig in Öl) in 35 ml absolutem Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von 9,9 g (85 mmol) der nach Beispiel 40 dargestellten Verbindung in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran gegeben. Man lässt 30 Minuten nachröhren und addiert dann eine Lösung von 12,8 g tert.-Butyldimethylsilylchlorid in 50 ml Tetrahydrofuran. Man lässt eine Stunde bei 25°C nachröhren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung. Es wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat gereinigt. Man erhält 13,5 g (58,6 mmol, 69%) der Titelverbindung.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,04$ (6H), 0,90 (9H), 1,70–2,00 (6H), 3,70 (4H) ppm.

15

Beispiel 42

1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutancarbaldehyd

20 [0199] 8 ml Oxalychlorid werden in 100 ml Dichlormethan gelöst. Man kühlt auf -78°C und addiert 13 ml Dimethylsulfoxid. Man lässt 3 Minuten nachröhren und addiert dann eine Lösung von 13,5 g (58,6 mmol) der nach Beispiel 41 dargestellten Verbindung in 80 ml Dichlormethan. Nach weiteren 15 Minuten Nachrührzeit werden 58 ml Triethylamin hinzutropft. Anschließend lässt man auf 0°C erwärmen. Dann wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 7,7 g (33,7 mmol, 58%) der Titelverbindung.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9,70$ s (1H), 3,83 s (2H), 2,20–2,30 m (2H), 1,85–2,00 m (4H), 0,90 s (9H), 0,03 s (6H) ppm.

Beispiel 43

30 [0200] Aus 7,2 ml Diisopropylamin und Butyllithium (32 ml einer 1,6molaren Lösung in Hexan) wird in absolutem Tetrahydrofuran Lithiumdiisopropylamid hergestellt. Dann addiert man bei -78°C eine Lösung von 11,2 g (1R-trans)-2-Phenylcyclohexyl-acetat in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran und lässt 30 Minuten bei dieser Temperatur nachröhren. Anschließend wird eine Lösung von 7,7 g (33,7 mmol) der nach Beispiel 42 dargestellten Verbindung in 50 ml Tetrahydrofuran addiert. Man lässt 1,5 Stunden bei -78°C nachröhren und gießt danach das Reaktionsgemisch auf gesättigte Ammoniumchloridlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 6,34 g (14,2 mmol, 42%) der Titelverbindung A und 4,22 g (9,4 mmol, 28%) der Titelverbindung B.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: $\delta = 0,04$ (6H), 0,98 (9H), 2,69 (1H), 3,08 (1H), 3,60 (1H), 3,67 (1H), 3,78–3,84 (1H), 4,97 (1H), 7,15–7,30 (5H) ppm.
45 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von B: $\delta = 0,03$ (6H) 0,90 (9H), 2,68 (1H), 2,80 (1H), 3,56 (2H), 3,68–3,72 (1H), 4,99 (1H), 7,18–7,30 m (5H) ppm.

Beispiel 44

50 (S)-1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-propandiol

[0201] Zu einer Lösung von 1 g (2,24 mmol) der nach Beispiel 43 dargestellten Verbindung A in 10 ml absolutem Toluol werden bei 0°C 4 ml einer 1,2molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol getropft. Man lässt 1,5 Stunden bei 0°C nachröhren und addiert dann 5 ml Wasser. Es wird über Celite filtriert. Das Filtrat wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat 370 mg (1,35 mmol, 60%) der Titelverbindung.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,05$ (6H), 0,90 (9H), 1,55–1,60 (2H), 1,80 (2H), 1,90 (3H), 2,10 (1H), 3,75 (1H), 3,85–3,95 (4H) ppm.

60 Beispiel 45

(S)-2,2-Dimethyl-4-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-dioxan

[0202] 370 mg (1,35 mmol) der nach Beispiel 44 dargestellten Verbindung werden in 10 ml Aceton gelöst. Man addiert eine Spatelspitze p-Toluolsulfosäure und lässt 2 Stunden bei 25°C nachröhren. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 338 mg (1,07 mmol, 79%) der Titelverbin-

DE 199 54 230 A 1

dung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,03$ (6H), 0,88 (9H), 1,38 (3H), 1,42 (3H), 1,50–1,80 (4H), 2,00 (1H), 3,52 (1H), 3,62 (1H), 3,85–4,00 (3H) ppm.

Beispiel 46

5

(R)-1-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-propandiol

[0203] In Analogie zu Beispiel 44 setzt man 700 mg (1,57 mmol) der nach Beispiel 43 hergestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 250 mg (0,91 mmol, 58%) der Titelverbindung.

10

[0204] Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist deckungsgleich mit dem in Beispiel 44 beschriebenen.

Beispiel 47

15

(R)-2,2-Dimethyl-4-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-dioxan

[0205] In Analogie zu Beispiel 45 setzt man 250 mg (0,91 mmol) der nach Beispiel 46 hergestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 228 mg (0,72 mmol, 60%) der Titelverbindung.

[0206] Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist deckungsgleich mit dem in Beispiel 45 beschriebenen.

20

Beispiel 48

1-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-propandiol

[0207] In Analogie zu Beispiel 44 setzt man 500 mg (1,12 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 43 hergestellten Verbindungen A und B um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 190 mg (0,69 mmol, 62%) der Titelverbindung.

25

[0208] Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist deckungsgleich mit dem in Beispiel 44 beschriebenen.

30

Beispiel 49

2,2-Dimethyl-4-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-dioxan

[0209] In Analogie zu Beispiel 45 setzt man 190 mg (0,69 mmol) der nach Beispiel 48 hergestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 171 mg (0,54 mmol, 79%) der Titelverbindung.

35

[0210] Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist deckungsgleich mit dem in Beispiel 45 beschriebenen.

Beispiel 50

[1R- $\{1\alpha(3S^*),2\beta\}$]-2-Phenylcyclohexyl-3-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-3-[(tetrahydro-40
dro-2H-pyran-2-yl)oxy]propanoat

[0211] In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 460 mg (1,03 mmol) der nach Beispiel 45 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 398 mg (0,75 mmol, 73%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,01$ (6H), 0,89 (9H), 1,24–1,97 (19H), 2,15–2,27 (3H), 2,66 (1H), 3,12 (1H), 3,50 (2H), 3,58 (1H), 3,98 (1H), 4,52 (1H), 4,87 (1H), 7,09–7,27 (5H) ppm.

45

Beispiel 51

50

(S)-3-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propansäure

[0212] 420 mg (3,75 mmol) Kalium-tert.-butylat werden in 5 ml Diethylether suspendiert. Man addiert 16 μl Wasser und lässt 5 Minuten nachröhren. Anschließend wird eine Lösung von 398 mg (0,75 mmol) der nach Beispiel 50 dargestellten Verbindung in 5 ml Diethylether addiert. Man lässt 3 Stunden nachröhren. Danach wird die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt und mit 10%iger Salzsäure neutralisiert. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 112 mg (0,3 mmol).

55

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,01$ (6H), 0,90 (9H), 1,30–2,25 (10H), 3,12 (III), 3,50 (2II), 3,58 (III), 3,98 (III), 4,45 (III) ppm.

[0213] Das Reaktionsprodukt kann nach Spaltung der Silylschutzgruppe durch Oxidation analog zu Beispiel 9 in den Aldehyd überführt, analog zu Beispiel 10 mit einer metallorganischen Verbindung wie z. B. $\text{XMgCHR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$, beispielsweise mit Ethylmagnesiumbromid, zur Reaktion gebracht und durch anschließende Oxidation des erhaltenen Alkoholgemisches analog zu Beispiel 11 in Verbindungen gemäß Anspruch 1 überführt werden.

60

[0214] Ersetzt man in Beispiel 40 das Ausgangsmaterial 1,1-Cyclobutandicarbonsäurediethylester durch andere 2-substituierte- oder 2,2-disubstituierte Malonesterderivate, so lassen sich in Analogie zu den Beispielen 9, 10 und 40–51 beispielweise folgende Verbindungen herstellen:

65

DE I99 54 230 A 1

	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{5a}	R ^{5b}
s	-(CH ₂) ₂ -	H	CH ₃	
	-(CH ₂) ₂ -	H	CH ₂ -CH ₃	
	-(CH ₂) ₂ -	H	(CH ₂) ₂ -CH ₃	
10	-(CH ₂) ₂ -	H	CH ₂ -C ₆ H ₅	

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

DE 199 54 230 A 1

-(CH ₂) ₂ -	H	(CH ₂) ₂ - C ₆ H ₅		
-(CH ₂) ₂ -	CH ₃	CH ₃	5	
-(CH ₂) ₂ -	CH ₃	CH ₂ -CH ₃		
-(CH ₂) ₃ -	H	CH ₃	10	
-(CH ₂) ₃ -	H	CH ₂ -CH ₃		
-(CH ₂) ₃ -	H	(CH ₂) ₂ -CH ₃		
-(CH ₂) ₃ -	H	CH ₂ -C ₆ H ₅	15	
-(CH ₂) ₃ -	H	(CH ₂) ₂ - C ₆ H ₅		
-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	CH ₃	20	
-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	CH ₂ -CH ₃		
-(CH ₂) ₄ -	H	CH ₃	25	
-(CH ₂) ₄ -	H	CH ₂ -CH ₃		
-(CH ₂) ₄ -	H	(CH ₂) ₂ -CH ₃		
-(CH ₂) ₄ -	H	CH ₂ -C ₆ H ₅	30	
-(CH ₂) ₄ -	H	(CH ₂) ₂ - C ₆ H ₅		
-(CH ₂) ₄ -	CH ₃	CH ₃	35	
-(CH ₂) ₄ -	CH ₃	CH ₂ -CH ₃		
CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	
CH ₃	CH ₃	CH ₂ - CH ₃	CH ₂ -CH ₃	40
CH ₃	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -CH ₃	
CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ -C ₆ H ₅	45
CH ₃	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ - C ₆ H ₅	
CH ₂ -CH ₃	CH ₂ - CH ₃	H	CH ₃	50
CH ₂ -CH ₃	CH ₂ - CH ₃	H	CH ₂ -CH ₃	
CH ₂ -CH ₃	CH ₂ - CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -CH ₃	55
CH ₂ -CH ₃	CH ₂ - CH ₃	H	CH ₂ -C ₆ H ₅	60
CH ₂ -CH ₃	CH ₂ - CH ₃	H	(CH ₂) ₂ - C ₆ H ₅	65

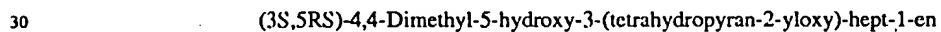
5	CH ₃	CH ₂ -CH ₃	H	CH ₃
10	CH ₃	CH ₂ -CH ₃	H	CH ₂ -CH ₃
15	CH ₃	CH ₂ -CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -CH ₃
20	CH ₃	CH ₂ -CH ₃	H	CH ₂ -C ₆ H ₅
	CH ₃	CH ₂ -CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅

Beispiel 52



25 [0215] In Analogie zu Beispiel 9 setzt man 5,0 g (23,3 mmol) der nach Beispiel 3 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 6,1 g der Titelverbindung als farbloses Öl, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 53

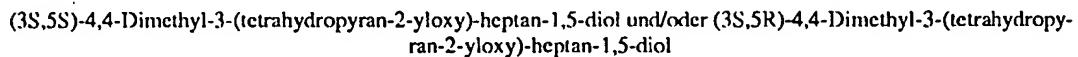


35 [0216] In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 6,1 g (max. 23,3 mmol) des nach Beispiel 52 dargestellten Rohproduktes um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,59 g (6,56 mmol, 28%) des unpolaren Diastereomeren sowie 1,67 g (6,89 mmol, 30%) des polaren Diastereomeren jeweils als farbloses Öl.

40 [1H-NMR (CDCl₃) unpolares Isomer: δ = 0,79 (3H), 0,84 (3H), 1,03 (3H), 1,23-1,62 (6H), 1,62-1,88 (2H), 3,41-3,58 (2H), 3,88-4,01 (2H), 4,08 (1H), 4,47 (1H), 5,20 (1H), 5,29 (1H), 5,78 (1H) ppm.

[1H-NMR (CDCl₃) polares Isomer: δ = 0,78 (3H), 0,93 (3H), 1,01 (3H), 1,38 (3H), 1,47-1,85 (7H), 3,39-3,57 (3H), 3,90 (1H), 4,04 (1H), 4,62 (1H), 5,21 (1H), 5,32 (1H), 5,69 (1H) ppm.

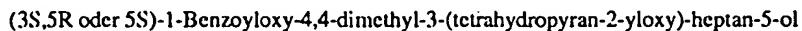
Beispiel 54



45 [0217] In Analogie zu Beispiel 5 setzt man 1,59 g (6,56 mmol) des nach Beispiel 53 dargestellten unpolaren Alkohols um und isoliert nach Aufarbeitung und 1,14 g (4,38 mmol, 67%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

[¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,78 (6H), 1,01 (3H), 1,28 (1H), 1,36-1,64 (6H), 1,64-1,93 (4H), 3,41-3,55 (2H), 3,61-3,82 (2H), 3,87 (1H), 3,99 (1H), 4,28 (1H), 4,56 (1H) ppm.

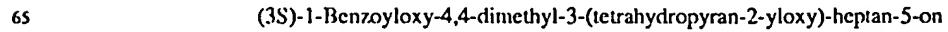
50 Beispiel 55



55 [0218] Die Lösung von 1,04 g (3,99 mmol) der nach Beispiel 54 dargestellten Verbindung in 20 ml wasserfreiem Pyridin versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 476 µl Benzoylchlorid und röhrt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mit Dichlormethan und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an ca. 300 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 785 mg (2,15 mmol, 54%) der Titelverbindung als farbloses Öl sowie 352 mg Startmaterial.

60 [¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,83 (6H), 1,04 (3H), 1,31 (1H), 1,38-1,58 (5H), 1,74-1,99 (3H), 2,12 (1H), 3,40 (1H), 3,52 (1H), 3,90-4,03 (2H), 4,28-4,56 (4H), 7,45 (2H), 7,58 (1H), 8,05 (2H) ppm.

Beispiel 56



70 [0219] In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 780 mg (2,14 mmol) der nach Beispiel 55 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 641 mg (1,77 mmol, 83%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

DE 199 54 230 A 1

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,02 (3H), 1,11 (3H), 1,23 (3H), 1,40–1,56 (4H), 1,65–1,87 (3H), 1,93 (1H), 2,59 (2H), 3,36 (1H), 3,80 (1H), 4,13 (1H), 4,32 (1H), 4,45 (1H), 4,53 (1H), 7,45 (2H), 7,58 (1H), 8,05 (2H) ppm.

Beispiel 57

5

(3S)-1-Hydroxy-4,4-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptan-5-on

[0220] Die Lösung von 636 mg (1,75 mmol) der nach Beispiel 56 dargestellten Verbindung in 25 ml Methanol versetzt man mit 738 mg Kaliumcarbonat und röhrt 2 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit Dichlormethan, filtriert ab, wäscht mit Wasser und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an ca. 100 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 311 mg (1,20 mmol, 69%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

10

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,98 (3H), 1,07 (3H), 1,18 (3H), 1,44–1,90 (10H), 2,00 (1H), 3,50–3,68 (2H), 3,74 (1H), 3,83–4,06 (2H), 4,79 (1H) ppm.

15

Herstellung der Bausteine der allgemeinen Formel A' mit der 2-Oxazolidinon-Hilfsgruppe (PCT/EP 98/05064)

Ausgangsprodukte

20

A) 2,2-Dimethyl-3-oxopentanal

25

Aa) 4-(2-Methylprop-1-enyl)morpholin

[0221] In einem 250-ml-Dreihalsrundkolben werden 43,6 g Morphin vorgelegt. Unter Eisbadkühlung werden bei einer Temperatur von 5°C innerhalb von 20 Minuten 46 ml Isobutylaldehyd zugetropft. Dabei war eine starke Temperaturerhöhung zu beobachten (stark exotherme Reaktion). Nach beendeter Zugabe wird der Ansatz über einen Wasserabscheider 4 Stunden refluxiert. Das Volumen des Wasserabscheiders wird mit Isobutylaldehyd gefüllt. Es werden 7,5 ml H₂O abgeschieden. Nach Ablauf der Reaktion wird das Reaktionsgemisch im Vakuum destilliert.

Ölbadtemperatur: 85°–90°C

30

Hauptlauf m = 58,37 g 82,03%

Siedepunkt: 59°C bei 11 mbar

Ausbeute: 58,37 g 82,03% Aa)

A) 2,2-Dimethyl-3-oxopentanal

35

[0222] In einem 1000-ml-Dreihalsrundkolben wird die Lösung von 77,14 g Propionsäurechlorid in 200 ml Ether p. a. vorgelegt. Unter Eisbadkühlung wird innerhalb von 30 Minuten bei einer Reaktionstemperatur von 6°C eine Lösung von 117,73 g der unter Aa) erhaltenen Verbindung in 200 ml Ether p. A. zugetropft. Ausfällung, weißer Niederschlag entsteht. Nach beendeter Zugabe wird der Ansatz 5 Stunden am Rückfluß gekocht und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der entstehende weiße Niederschlag, feuchtigkeitsempfindlich, wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und an der Ölspülung getrocknet.

40

Rohprodukt: m = 65,26 g Hydrochlorid.

[0223] Im Filtrat ist eine Nachfällung zu beobachten.

Rohprodukt m = 35,49 g Gesamt: m = 100,75 g.

45

[0224] Die 100,75 g Hydrochlorid werden in 150 ml H₂O gelöst. Anschließend wird die Wasserphase mit NaHCO₃ insgesamt auf pH 0,5 eingestellt und dann 4 mal mit je 150 ml Ether extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Sole gewaschen und dann über Na₂SO₄ getrocknet. Der Ether wird bei Normaldruck abdestilliert, und der Rückstand wird im Vakuum über eine kleine Vigreux-Kolonne (6 Böden) destilliert.

50

Hauptlauf: m = 29,65 g 27,75%

Siedepunkt: 62°C bei 15 mbar

Ausbeute: 29,65 g 27,75% A)

B) 2,2-Dimethyl-3-oxo-butanal

55

[0225] Durchführung analog A).

Ansatz: 58,37 g = 413,36 mMol Aa), M = 141,21 g/mol

100 ml Diethylether p. A.

32,45 g = 413,38 mMol Acetylchlorid, M = 0 78,5 g/mol = 1,104 g/ml

60

100 ml Diäthylether p. A.

Übers Wochenende bei Raumtemperatur gerührt.

Rohprodukt m = 72,07 g Hydrochlorid

65

Aufarbeitung siehe Ab)

Ölbadtemperatur: 75°C bis 80°C

Hauptlauf: m = 18,75 g 39,74%

Siedepunkt: 50°C bei 11 mbar

Ausbeute m = 18,7 g 39,6% B)

DE 199 54 230 A 1

C) 1-(1-Oxopropyl)cyclobutancarbaldehyd

Ca) 1,1-Cyclobutandimethanol

5 [0226] Zu einer Lösung von 20 g (100 mmol) 1,1-Cyclobutandicarbonsäuredichylester in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran werden bei 0°C 170 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid getropft. Man lässt eine Stunde bei 0°C nachröhren und addiert dann 30 ml Wasser. Es wird über Celite filtriert. Das Filtrat wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt (9,9 g) wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt.

10

Cb) 1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutanmethanol

15 [0227] Zu einer Suspension von 3,4 g Natriumhydrid (60%ig in Öl, 85 mmol) in 35 ml absolutem Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von 9,9 g Ca) (85 mmol) in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran gegeben. Man lässt 30 Minuten nachröhren und addiert dann eine Lösung von 12,8 g tert.-Butyldimethylsilylchlorid (85 mmol) in 50 ml Tetrahydrofuran. Man lässt eine Stunde bei 25°C nachröhren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung. Es wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat gereinigt. Man erhält 20 13,5 g (69%) der Titelverbindung.

20 $^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3): \delta = 0,04 \text{ (6H)}, 0,90 \text{ (9H)}, 1,70\text{--}2,00 \text{ (6H)}, 3,70 \text{ (4H)} \text{ ppm.}$

Cc) 1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutancarbaldehyd

25 [0228] 8 ml Oxalylchlorid werden in 100 ml Dichlormethan gelöst. Man kühlt auf -78°C und addiert 13 ml Dimethylsulfoxid. Man lässt 3 Minuten nachröhren und addiert dann eine Lösung von 13,5 g Cb) (58,6 mmol) in 80 ml Dichlormethan. Nach weiteren 15 Minuten Nachrührzeit werden 58 ml Triethylamin hinzugeropft. Anschließend lässt man auf 0°C erwärmen. Dann wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 7,7 g (58%) der Titelverbindung.

20 $^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3): \delta = 0,03 \text{ (6H)}, 0,90 \text{ (9H)}, 1,85\text{--}2,00 \text{ (4H)}, 2,20\text{--}2,30 \text{ (2H)}, 3,83 \text{ (2H)}, 9,70 \text{ (1H)} \text{ ppm.}$

Cd) 1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]- α -ethylcyclobutanmethanol

35 [0229] Eine Lösung von 7,7 g (33,7 mmol) der unter Cc) beschriebenen Verbindung in 80 ml Tetrahydrofuran wird bei 0°C zu 20 ml einer 2 molaren Lösung von Ethylmagnesiumchlorid (40 mmol) in Tetrahydrofuran getropft. Man lässt 30 Minuten bei 0°C nachröhren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf gesättigte Ammoniumchloridlösung. Es wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält 7,93 g (91,5%) der Titelverbindung.

40 $^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3): \delta = 0,09 \text{ s (6H)}, 0,90 \text{ s (9H)}, 1,05 \text{ (3H)}, 1,30\text{--}1,50 \text{ (3H)}, 1,70\text{--}1,90 \text{ (4H)}, 2,09 \text{ (1H)}, 3,19 \text{ (1H)}, 3,46 \text{ (1H)}, 3,72 \text{ (1H)}, 3,85 \text{ (1H)} \text{ ppm.}$

45 Ce) 1-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobut-1-yl]-1-propanon

50 [0230] Zu 3,76 ml (43,8 mmol) Oxalylchlorid in 80 ml Dichlormethan werden bei -78°C 6 ml (85,7 mmol) Dimethylsulfoxid addiert. Man lässt 3 Minuten nachröhren und addiert dann eine Lösung von 7,93 g (30,7 mmol) der unter Cd) beschriebenen Verbindung in 80 ml Dichlormethan. Es wird weitere 15 Minuten bei -78°C nachgerührt. Anschließend wird eine Mischung aus 19 ml (136 mmol) Triethylamin und 40 ml Dichlormethan hinzugeropft. Man lässt auf -25°C erwärmen und röhrt bei dieser Temperatur 30 Minuten nach. Anschließend das Reaktionsgemisch auf gesättigte eiskalte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Es wird mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird das erhaltene Rohprodukt über Kieselgel filtriert. Man erhält 7,87 g (100%) der Titelverbindung.

55 $^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3): \delta = 0,05 \text{ (6H)}, 0,88 \text{ (9H)}, 1,04 \text{ (3H)}, 1,82\text{--}1,95 \text{ (4H)}, 2,33\text{--}2,47 \text{ (2H)}, 2,45\text{--}2,54 \text{ (2H)}, 3,81 \text{ (2H)} \text{ ppm.}$

Cf) 1-[1-(Hydroxymethyl)cyclobut-1-yl]-1-propanon

60 [0231] 7,87 g (30,7 mmol) der unter Ce) beschriebenen Verbindung werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst. Man addiert 15 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid und lässt 12 Stunden bei 25°C nachröhren. Danach wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält 3,19 g (73,4%) der Titelverbindung.

65 $^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3): \delta = 1,07 \text{ (3H)}, 1,86\text{--}2,08 \text{ (4H)}, 2,32\text{--}2,40 \text{ (2H)}, 2,55\text{--}2,65 \text{ (2H)}, 3,88 \text{ (2H)} \text{ ppm.}$

DE 199 54 230 A 1

C) 1-(1-Oxopropyl)cyclobutancarbaldehyd

[0232] Analog zu Beispiel Ce) werden aus 3,19 g (22,4 mmol) der unter Cf) beschriebenen Verbindung durch Oxidation 3,14 g (100%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,07 (3H), 1,85–2,00 (2H), 2,40–2,53 (6H), 9,70 (1H) ppm.

5

Beispiel 1

(R)-4,4-Dimethyl-3-[3-[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-5-oxo-heptansäure

10

[0233] Zu einer Lösung von 190 mg des unter Beispiel 1c) hergestellten Silylethers in 2,5 ml einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Wasser im Verhältnis 4 : 1 gibt man bei 0°C 0,17 ml einer 30%igen Wasserstoffperoxid-Lösung. Nach 5 Minuten Rühren wird dann eine Lösung von 15,8 mg Lithiumhydroxid in 0,83 ml Wasser hinzugegeben, und die Reaktionsrührung für 3 Stunden bei 25°C gerührt. Anschließend wird mit einer Lösung von 208 mg Natriumsulfit in 1,24 ml Wasser versetzt und mit 10 ml Methylchlorid extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit 5N Salzsäure auf pH=1 eingestellt und dreimal mit je 10 ml Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeengt. Zusätzlich wird die obige Methylchlorid-Phase mit 5N Salzsäure gewaschen und dann diese wäßrige Phase dreimal mit je 10 ml Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeengt und eine zusätzliche Menge an Rohprodukt erhalten. Die vereinigten, so erhaltenen Rückstände reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–50% Essigester erhält man neben 70 mg (4R,5S)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on 93 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

15

[α]_D = +15,5° (CHCl₃)
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,03–0,08 (6H), 0,86 (9H), 1,01 (3H), 1,10 (3H), 1,15 (3H), 2,35 (1H), 2,4–2,7 (3H), 4,48 (1H) ppm.

20

1a) (4R,5S)-3-(Bromacetyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on

25

[0234] Zu einer Lösung von 30,1 g (4R,5S)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on in 500 ml Tetrahydrofuran gibt man innerhalb von 30 Minuten bei -70°C unter Stickstoff 117 ml einer 1,6molaren Lösung von Butyllithium in Hexan zu. Anschließend wird eine Lösung von 26,8 g Bromacetylchlorid in 250 ml Tetrahydrofuran so zugetropft, daß die Temperatur nicht über -65°C steigt. Nach 1,75 Stunden Rühren bei -70°C gibt man eine gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung hinzu, gefolgt von 60 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung und läßt auf 25°C kommen. Nach Trennung der Phasen wird die wäßrige Phase zweimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit halbkonzentrierter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–50% Ether erhält man 34,8 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

30

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,95 (3H), 4,57 (2H), 4,80 (2H), 5,76 (2H), 7,2–7,5 (5H) ppm.

35

1b) [4R-[3(R*),4α,5α]-3-[4,4-Dimethyl-1,5-dioxo-3-hydroxyheptyl]heptyl-4-methyl-5-phenyl-oxazolidon-2-on

40

[0235] Zu einer Suspension von 5,0 g wasserfreiem Chrom(II)chlorid in 60 ml Tetrahydrofuran gibt man unter Argon 218 mg Lithiumiodid. Anschließend wird eine Mischung von 2,09 g des literaturbekannten 2,2-Dimethyl-3-oxo-pentanals (siehe unter "Ausgangsprodukte" Ab) und 5,34 g der vorstehend hergestellten Bromverbindung in 10 ml Tetrahydrofuran hinzugegeben. Nach 2 Stunden Reaktionszeit wird mit 30 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung versetzt und 15 Minuten gerührt. Die wäßrige Phase wird dreimal mit je 200 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit halbkonzentrierter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–30% Essigester erhält man 1,55 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

45

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,92 (3H), 1,06 (3H), 1,18 (3H), 1,23 (3H), 2,58 (2H), 3,07 (2H), 3,28 (1H), 4,35 (1H), 4,79 (1H), 5,70 (2H), 7,2–7,5 (5H) ppm.

50

1c) [4R-[3(R*),4α,5α]-3-(4,4-Dimethyl-3-[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-1,5-dioxoheptyl]-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on

55

[0236] Zu einer Lösung von 347 mg des vorstehend hergestellten Alkohols in 3 ml Methylchlorid gibt man unter Argon bei -70°C 150 mg 2,6-Lutidin. Nach 5 Minuten Rühren werden 344 mg tert-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat hinzugegeben und für weitere 45 Minuten bei -70°C gerührt. Man versetzt mit 1 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung und läßt auf 25°C kommen. Anschließend wird mit Ether verdünnt und die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–30% Essigester erhält man 192 mg der Titelverbindung als farblose kristalline Verbindung mit einem Schmelzpunkt von 111–112°C.

60

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01–0,12 (6H), 0,86 (9H), 0,90 (3H), 1,00 (3H), 1,13 (3H), 1,17 (3H), 2,56 (2H), 3,05 (2H), 4,65–4,80 (2H), 5,68 (1H), 7,2–7,5 (5H) ppm.

65

DE 199 54 230 A 1

Beispiel 2

(S)-4,4-Dimethyl-3-[3-[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-oxo-heptansäure

5 [0237] Die Verbindung wird in Analogie zu Beispiel 1 hergestellt. Als Ausgangsprodukt dient (4S,5R)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on. NMR ist deckungsgleich mit Beispiel 1.
[α]_D = -15.7° (CHCl₃)

2a) (4S,5R)-3-(Bromacetyl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on

10 [0238] Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel 1a) ausgehend von (4S,5R)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on. NMR ist deckungsgleich mit 1a).

Beispiel 3

15 (S)-3-[3-[(Dimethyl(1,1-dimethyl)silyl]oxy]-3-(1-(1-oxopropyl)cyclobut-1-yl]propansäure

20 [0239] Analog zu Beispiel 1 werden aus 2,79 g (5,9 mmol) der unter 3b) beschriebenen Verbindung 1,49 g (80%) der Titelverbindung und 941 mg zurückgewonnenes (4S,5R)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on erhalten. Die Titelverbindung und das zurückzugewinnende chirale Auxiliar lassen sich durch Chromatographie (analog Beispiel 1) oder auch fraktionierte Kristallisation trennen und danach durch Chromatographie gewünschtenfalls aufreinigen.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.09 (3H), 0.19 (3H), 0.90 (9H), 1.08 (3H), 1.70–2.00 (3H), 2.20–2.40 (4H), 2.47 (1H), 2.50–2.70 (2H), 4.45 (1H) ppm.

25 3a) [4S-[3(R*),4α,5α]-3-[3-Hydroxy-1-oxo-3-[1-(1-oxopropyl)cyclobut-1-yl]propyl]-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on

30 [0240] Analog zu Beispiel 1b) werden aus 3,14 g (22,4 mmol) der unter C) beschriebenen Verbindung, 9,7 g (78,8 mmol) wasserfreiem Chrom(II)chlorid, 9,69 g (32,5 mmol) 2a) und 300 mg (2,2 mmol) wasserfreiem Lithiumiodid in Tetrahydrofuran nach Säulenchromatographie an Kieselgel 3,0 g (37,4%) der Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.93 (3H), 1.10 (3H), 1.80–2.03 (2H), 2.10–2.21 (1H), 2.26–2.35 (3H), 2.54–2.70 (2H), 3.03–3.08 (2H), 3.34 (1H), 4.39 (1H), 4.74–4.85 (1H), 5.69 (1H), 7.27–7.34 (2H), 7.36–7.49 (3H) ppm.

35 3b) [4S-[3(R*),4α,5α]-3-[3-[(Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-oxo-3-[1-(1-oxopropyl)cyclobut-1-yl]propyl]-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on

40 [0241] Analog zu Beispiel 1c) werden aus 3,0 g (8,35 mmol) der unter Beispiel 3a) beschriebenen Verbindung, tert.-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat und 2,6-Lutidin nach Umkristallisation aus Diisopropylether 2,79 g (70,6%) der Titelverbindung erhalten.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.10 (3H), 0.21 (3H), 0.92 (3H), 0.95 (9H), 1.10 (3H), 1.70–1.92 (2H), 2.02–2.16 (1H), 2.20–2.40 (3H), 2.50–2.72 (2H), 2.98–3.10 (2H), 4.63–4.75 (1H), 5.69 (1H), 7.28–7.35 (2H), 7.36–7.48 (3H) ppm.

Beispiel 4

45 (R)-3-[3-[(Dimethyl(1,1-dimethyl)silyl]oxy]-3-[1-(1-oxopropyl)cyclobut-1-yl]propansäure

50 [0242] Die Verbindung wird in Analogie zu Beispiel 3 hergestellt. Als Ausgangsprodukt dient (4R,5S)-3-(Bromacetyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on.
[0243] Das NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit Beispiel 3.
[0244] Durch die Wahl der Stereochemie an C4 und C5 des chiralen Auxiliars 4-Methyl-5-phenyl-2-oxazolidon lässt sich die Stereochemie in Position 3 steuern.
[0245] Die Struktur des Intermediats 1b) wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse belegt.

55 Beispiele für die Herstellung des Baustein B (DE 197 51 200.3 bzw. PCT/EP 98/05064)

Beispiel 1

2,2-Trimethylen-4-pentinsäureethylester

60 [0246] Zu 473 ml einer 1.6 M Lösung von Butyllithium in Hexan gibt man bei -15°C bis 0°C unter Stickstoff eine Lösung von 77.2 g Diisopropylamin in 270 ml Tetrahydrofuran und röhrt anschließend 30 Minuten. Dann tropft man bei -70°C eine Lösung aus 85.0 g Cyclobutancarbonsäureethylester in 170 ml Tetrahydrofuran zu und nach 1.5 Stunden eine Lösung von 78.9 g 3-Brom-1-propin in 190 ml Tetrahydrofuran und röhrt weitere 2.5 Stunden bei -70°C. Dann wird die Reaktionsmischung auf 600 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegeben und dreimal mit je 600 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit je 100 ml halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–10% Ether erhält man 65.5 g der Titelverbindung als farb-

DE 199 54 230 A 1

loses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.28 (3H), 1.9-2.3 (5H), 2.47 (2H), 2.64 (2H), 4.20 (2H) ppm.

Beispiel 2

5

2,2-Trimethylen-4-pentin-1-ol

[0247] Zu einer Lösung aus 65.4 g des vorstehend hergestellten Esters in 950 ml Toluol gibt man bei -70°C unter Stickstoff 335 ml einer 1.2 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und röhrt 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Anschließend gibt man vorsichtig 30 ml Isopropanol und nach 10 Minuten 170 ml Wasser hinzu, lässt auf 22°C kommen und röhrt bei dieser Temperatur 2 Stunden. Man filtriert vom Niederschlag ab, wäscht gut mit Essigester nach und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-40% Ether erhält man 16.5 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

10

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.75 (6H), 1.98 (1H), 2.42 (2H), 3.67 (2H) ppm.

15

Beispiel 3

1-tert.-butyldimethylsilyloxy-2,2-trimethylen-4-pentin

20

[0248] Zu einer Lösung von 18.5 g des vorstehend hergestellten Alkohols in 500 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C unter Stickstoff 30.5 g Imidazol gefolgt von 33.8 g tert.-Butyldimethylsilylchlorid. Nach 18 Stunden Röhren bei 22°C verdünnt man mit 1 l eines 1 : 1-Gemisches aus Hexan und Ether, wäscht die organische Phase zweimal mit Wasser, dreimal mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung und trocknet anschließend über Natriumsulfat. Nach Filtration wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-10% Ether erhält man 35.5 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

25

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.06 (6H), 0.90 (9H), 1.83 (6H), 1.91 (1H), 2.32 (2H), 3.55 (2H) ppm.

Beispiel 4

30

1-tert.-butyldimethylsilyloxy-2,2-trimethylen-hept-4-in-6-ol

[0249] Zu einer Lösung aus 11.0 g des vorstehend hergestellten Silylethers in 160 ml Tetrahydrofuran gibt man bei -70°C unter Stickstoff 30 ml einer 1.6 M Lösung von Butyllithium in Hexan. Nach 30 Minuten Röhren tropft man eine Lösung aus 2.3 g Acetaldehyd in 250 ml Tetrahydrofuran zu, röhrt 2 Stunden bei -70°C und 2 Stunden bei 0°C. Dann wird die Reaktionsmischung auf 150 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegeben und dreimal mit je 300 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 100 ml halbgesättigte Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-30% Ether erhält man 9.9 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

35

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.07 (6H), 0.90 (9H), 1.45 (3H), 1.7-1.9 (m, 6H), 2.34 (2H), 3.53 (2H), 4.53 (1H) ppm.

40

Beispiel 5

45

1-tert.-butyldimethylsilyloxy-2,2-trimethylen-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hept-4-in

[0250] Zu 12.0 g des vorstehend hergestellten Alkohols in 310 ml Methylchlorid gibt man bei 0°C unter Stickstoff 4.33 g Dihydropyran gefolgt von 185 mg p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat. Nach 2.5 Stunden Röhren bei 0°C versetzt man mit 3 ml Triethylamin und verdünnt nach 10 Minuten die Reaktionsmischung mit 500 ml Methylchlorid. Die organische Phase wird einmal mit 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, dreimal mit je 50 ml halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-5% Ether erhält man 14.6 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

50

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.0-0.1 (6H), 0.9-1.0 (9H), 1.43 (3H), 1.4-1.9 (m, 12H), 2.32 (2H), 3.52 (2H), 3.4-3.6 (1H), 3.84/3.98 (1H), 4.4-4.6 (1H), 4.80/4.94 (1H) ppm.

55

Beispiel 6

55

1-tert.-butyldimethylsilyloxy-2,2-trimethylen-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-heptan

60

[0251] Eine Lösung von 650 mg des in Beispiel 5 hergestellten THP-Ethers in 20 ml Essigester versetzt man mit 65 mg 10% Palladium auf Kohle und röhrt 18 Stunden bei 22°C in einer Wasserstoffatmosphäre. Anschließend filtriert man vom Katalysator ab, wäscht gut mit Essigester nach und engt das Filtrat im Vakuum ein. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0-5% Ether erhält man 594 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.0-0.1 (6H), 0.9 (9H), 1.23 (3H), 1.1-1.9 (18H), 3.45 (2H), 3.4-3.6 (1H), 3.6-4.00 (2H), 4.64/4.73 (1H) ppm.

65

DE 199 54 230 A 1

Beispiel 7

4-tert.-butyldimethylsilyloxy-but-2-in-1-ol

5 [0252] Zu einer Lösung von 100 g 2-Butin-1-ol und 158 g Imidazol in 300 ml Dimethylformamid tropft man bei 0°C unter Stickstoff langsam eine Lösung von 175 g tert.-Butyldimethylsilylchlorid in 100 ml eines 1 : 1 Gemisches von Hexan und Dimethylformamid und röhrt 2 Stunden bei 0°C und 16 Stunden bei 22°C. Man verdünnt die Reaktionsmischung mit 2.5 l Ether, wäscht einmal mit Wasser, einmal mit 5%iger Schwefelsäure, einmal mit Wasser, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung neutral. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–40% Ether erhält man 74.3 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
IR (Film): 3357, 2929, 2858, 1472, 1362, 1255, 1132, 1083, 1015, 837, 778 cm⁻¹.

Beispiel 8

15 (4R,5S,2'S)-4-Methyl-5-phenyl-3-[1-oxo-2-methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-hex-4-in-1-yl]-2-oxazolidinon

20 [0253] Zu 21 g einer Lösung des vorstehend hergestellten Silylethers in 125 ml Toluol gibt man unter Stickstoff 11.3 ml Lutidin. Anschließend kühlt man auf -40°C und tropft bei dieser Temperatur 17.7 ml Trifluormethansulfansäureanhydrid zu. Dann verdünnt man mit 100 ml Hexan und röhrt 10 Minuten. Diese Lösung wird unter Stickstoff über eine Umkehrfritte zu einer Lösung gegeben, die aus 17.8 g Hexamethyldisilazan in 140 ml Tetrahydrofuran mit 73.5 ml einer 1.6 M Lösung von Butyllithium in Hexan bei -60°C (10 Minuten Nachrührzeit) und 23.3 g (4R,5S)-4-Methyl-5-phenyl-3-propionyl-2-oxazolidinon in 62 ml Tetrahydrofuran (30 Minuten Nachrührzeit) hergestellt wurde. Man läßt 1 Stunde bei -60°C Nachröhren, versetzt dann mit 6 ml Essigsäure in 5 ml Tetrahydrofuran und läßt die Reaktionsmischung auf 22°C erwärmen. Man gibt auf 80 ml Wasser und extrahiert dreimal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–20% Ether erhält man 16.0 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
1^H-NMR (CDCl₃): δ = 0.10 (6H), 0.90 (9H), 0.92 (3H), 1.28 (3H), 2.47 (1H), 2.61 (1H), 3.96 (1H), 4.26 (2H), 4.78 (1H), 5.68 (1H), 7.31 (1H), 7.3–7.5 (3H) ppm.

Beispiel 9

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-4-hexinsäureethylester

35 [0254] Zu einer Lösung von 39.3 g des vorstehend hergestellten Alkylierungsproduktes in 120 ml Ethanol gibt man unter Stickstoff 9.0 ml Titan(IV)ethylat und erhitzt unter Rückfluß für 4 Stunden. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand in 100 ml Essigester gelöst. Man gibt 3 ml Wasser hinzu, röhrt für 20 Minuten, saugt vom Niederschlag ab und wäscht gut mit Essigester nach. Das Filtrat wird eingeengt, mit 200 ml Hexan versetzt und vom Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wird gut mit Hexan gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–20% Ether erhält man 25.4 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
1^H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0.10 (3H), 0.90 (9H), 1.2–1.3 (6H), 2.37 (1H), 2.54 (1H), 2.60 (1H), 4.12 (2H), 4.27 (2H) ppm.

45 Beispiel 10

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-hexansäureethylester

50 [0255] Eine Lösung von 10.5 g des vorstehend hergestellten Esters in 200 ml Essigester versetzt man mit 1 g 10% Palladium auf Kohle und röhrt 3 Stunden bei 22°C in einer Wasserstoffatmosphäre. Anschließend filtriert man vom Katalysator ab, wäscht gut mit Essigester nach und engt das Filtrat im Vakuum ein. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–10% Ether erhält man 9.95 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
1^H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0.01 (6H), 0.84 (9H), 1.07 (3H), 1.18 (3H), 1.2–1.7 (6H), 2.38 (1H), 3.57 (2H), 4.05 (2H) ppm.

55 Beispicil 11

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-hexan-1-ol

60 [0256] Zu einer Lösung aus 9.94 g des vorstehend hergestellten Esters in 130 ml Toluol gibt man bei -40°C unter Stickstoff 63 ml einer 1.2 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und röhrt 1 Stunde bei dieser Temperatur. Anschließend gibt man vorsichtig 15 ml Isopropanol und nach 10 Minuten 30 ml Wasser hinzu, läßt auf 22°C kommen und röhrt bei dieser Temperatur 2 Stunden. Man filtriert vom Niederschlag ab, wäscht gut mit Essigester nach und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–30% Ether erhält man 7.9 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
[α]_D = -8.1° (c = 0.97, CHCl₃)
1^H-NMR (CDCl₃): δ = 0.07 (3H), 0.89 (9H), 0.91 (3H), 1.0–1.7 (7H), 3.48 (2H), 3.52 (2H) ppm.

DE 199 54 230 A 1

Beispiel 12

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexan

[0257] Zu 6.4 g des vorstehend hergestellten Alkohols in 26 ml Methylenchlorid gibt man bei 0°C unter Argon 3.52 ml Dihydropyran gefolgt von 49 mg p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat. Nach 1.5 Stunden Rühren bei 0°C wird mit 10 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Ether verdünnt. Die organische Phase wird zweimal mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-5% Ether erhält man 4.75 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

⁵

¹⁰ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.05$ (6H), 0.89 (9H), 0.92 (3H), 1.0-1.9 (13H), 3.19 (1H), 3.50 (1H), 3.55-3.65 (3H), 4.87 (1H), 4.57 (1H) ppm.

Beispiel 13

(5S)-5-Methyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexan-1-ol

[0258] Zu einer Lösung von 4.7 g des vorstehend hergestellten THP-Ethers in 170 ml Tetrahydrofuran gibt man unter Stickstoff 13.5 g Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat und röhrt 3 Stunden. Anschließend verdünnt man die Reaktionsmischung mit 800 ml Ether und wäscht dreimal mit je 20 ml halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-50% Essigester erhält man 2.88 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

²⁰

¹⁵ $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): $\delta = 0.90/0.92$ (3H), 1.1-1.9 (13H), 3.18 (1H), 3.40-3.65 (4H), 3.82 (1H), 4.53 (1H) ppm.

Beispiel 14

(5S)-5-Methyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexanal

[0259] Zu 1.08 ml Oxalylchlorid gelöst in 10 ml Methylenchlorid tropft man unter Stickstoff vorsichtig bei -70°C 1.9 ml Dimethylsulfoxid gelöst in 7 ml Methylenchlorid und röhrt 10 Minuten bei dieser Temperatur. Anschließend tropft man eine Lösung von 2.0 g des vorstehend hergestellten Alkohols in 7 ml Methylenchlorid zu und röhrt 2 Stunden zwischen -60°C und -70°C. Dann gibt man 3.86 ml Triethylamin zu, und nach 1 Stunde Röhren bei -60°C wird die Reaktionsmischung auf 30 ml Wasser gegeben. Nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase zweimal mit je 30 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeengt. Man erhält 1.99 g des Aldehyds, der ohne weitere Reinigung verwendet wird.

³⁰

³⁵

Beispiel 15

(2RS,6S)-6-Methyl-7-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-heptan-2-ol

[0260] Zu einer Lösung von 1.98 g des vorstehend hergestellten Aldehyds in 30 ml Ether tropft man unter Stickstoff bei 0°C langsam 6.16 ml einer 3M Methylmagnesiumbromid-Lösung in Ether. Nach 60 Minuten gießt man langsam auf 50 ml eiskalte gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung und extrahiert dreimal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit Wasser zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-60% Ether erhält man 1.57 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

⁴⁰

⁴⁵ $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): $\delta = 0.90/0.93$ (3H), 1.15 (3H), 1.0-1.9 (13H), 3.18 (1H), 3.4-3.6 (2H), 3.7-3.9 (2H), 4.53 (1H) ppm.

Beispiel 16

(6S)-6-Methyl-7-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-heptan-2-on

[0261] Zu einer Lösung von 700 mg des in Beispiel 15 hergestellten Alkohols in einer Mischung aus 14 ml Methylenchlorid und 4.7 ml Acetonitril gibt man unter Argon 163 mg aktiviertes Molsisch (4 Å, Pulver) und 533 mg N-Methylmorpholin-N-oxid zu, röhrt für 10 Minuten um dann 10.5 mg Tetrapropylammoniumperruthenat hinzugeben. Die Reaktionsmischung wird nach 20 Stunden im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0-40% Ether erhält man 690 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

⁵⁵

⁶⁰ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.91/0.93$ (3H), 1.0-1.9 (11H), 2.13 (3H), 2.42 (2H), 3.19 (1H), 3.4-3.6 (2H), 3.85 (1H), 4.55 (1H) ppm.

Beispiel 17

(2S,6RS)-2-Methyl-6-(tert.-butyl-diphenylsilyloxy)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-heptan

[0262] Zu einer Lösung von 1.57 g des unter Beispiel 15 hergestellten Alkohols und 1.11 g Imidazol in 20 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C unter Stickstoff 2.13 ml tert.-Butyldiphenylsilylchlorid, röhrt 15 Minuten bei 0°C und 16 Stunden bei 22°C. Man verdünnt die Reaktionsmischung mit 200 ml Ether, wäscht einmal mit Wasser, einmal mit

⁶⁵

DE 199 54 230 A 1

10%iger Schwefelsäure, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung neutral. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0-10% Ether erhält man 2.87 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.87/0.89$ (3H), 1.04 (9H), 0.9-1.9 (16H), 3.15 (1H), 3.4-3.6 (2H), 3.8-3.9 (2H), 4.56 (1H), 7.3-7.5 (6H), 7.69 (4H) ppm.

Beispiel 18

10 (2S,6RS)-2-Methyl-6-(tert.-butyl-diphenylsilyloxy)-heptan-1-ol

[0263] Zu einer Lösung von 2.3 g des unter Beispiel 17 hergestellten Silylethers in 100 ml Ethanol gibt man 131 mg Pyridinium-p-toluolsulfonat und röhrt 4 Stunden bei 40°C. Anschließend wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/20% Ether erhält man 1.68 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 19

20 (2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-hexanal

[0264] 2,07 g des unter Beispiel 11 dargestellten Alkohols oxidiert man in Analogie zu Beispiel 14 und isoliert nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung 2,09 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.04$ (6H), 0.90 (9H), 1.10 (3H), 1.31-1.48 (3H), 1.48-1.60 (2H), 1.72 (1H), 2.34 (1H), 3.61 (2H), 9.62 (1H) ppm.

Beispiel 20

25 (2S,6RS)-2-Methyl-6-(tert.-butyl-diphenylsilyloxy)-heptanal

30 [0265] 2,13 g des unter Beispiel 18 dargestellten Alkohols oxidiert man in Analogie zu Beispiel 14 und isoliert nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung 2,10 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.00-1.12$ (15H), 1.18-1.63 (6H), 2.22 (1H), 3.83 (1H), 7.32-7.47 (6H), 7.61-7.72 (4H), 9.54 (1H) ppm.

35 Beispiele für die Herstellung der erfundungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I

Beispiel 1

40 (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

[0266] In Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren erhält man aus dem Phosphoniumsalz aus Beispiel 1j 36,5 mg der Titelverbindung als schwach gelbfärbtes Öl.

45 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-\text{d}_6$): $\delta = 0.93$ (3II), 0.94 (3II), 1.10 (3II), 0.8-1.4 (6II), 1.21 (3II), 1.62 (1II), 1.66 (3II), 1.87 (1II), 2.24 (III), 2.3-2.6 (3H), 2.64 (3H), 2.73 (1H), 3.13 (1H), 3.53 (1H), 4.22 (1H), 5.16 (1H), 5.36 (1H), 6.22 (1H), 7.46 (1H) ppm.

Beispiel 1a

50 2-Methylthiazol-4-carbaldehyd

[0267] Zu einer Lösung aus 60 g 2-Methylthiazol-4-carbonsäureethylester in 1070 ml Methylenechlorid tropft man bei -75°C unter Stickstoff langsam 476 ml einer 1,2molaren Lösung von DIBAH in Toluol. Man röhrt 2 Stunden nach. Dann tropft man langsam 150 ml Isopropanol, anschließend 230 ml Wasser dazu, entfernt das Kältebad und röhrt bei 25°C 2 Stunden kräftig nach. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Essigester nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/Ether 1:1 erhält man 35,6 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.8$ (3II), 8.05 (III), 10.0 (III) ppm.

60 Beispiel 1b

(2Z)-3-(2-Methylthiazol-4-yl)-2-fluor-2-propensäureethylester

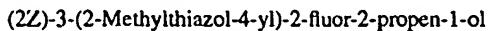
65 [0268] Zu einer Suspension von 9.64 g Natriumhydrid (60%ige Suspension in Mineralöl) in 120 ml Dimethoxyethan fügt man bei 0°C eine Lösung von 58.7 g Phosphonofluoressigsäuretriethylester in 120 ml Dimethoxyethan. Man röhrt 40 Minuten und tropft dann eine Lösung von 15.4 g des unter Beispiel 1a hergestellten Aldehyds in 120 ml Dimethoxyethan zu und röhrt anschließend 2 Stunden bei 24°C unter Argon. Nach dem Versetzen mit wässriger Ammoniumchloridlösung extrahiert man dreimal mit Essigester, wäscht die organische Phase mit verdünnter Natriumchlorid-Lösung.

DE 199 54 230 A 1

trocknet über Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Das Gemisch der Z- und E-konfigurierten Olefine trennt man durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/Essigester 4 : 6 bis 3 : 7 erhält man neben 3.9 g einer Mischfraktion 7.5 g (2E)-3-(2-Methylthiazol-4-yl)-2-fluor-2-propensäureethylester und 7.3 g der Titelverbindung als farblose Öle.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.36 (3H), 2.73 (3H), 4.33 (2H), 7.20 (1H), 7.67 (1H) ppm.

5

Beispiel 1c

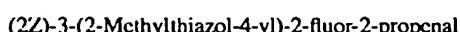


[0269] Zu einer Lösung aus 18,8 g des vorstehend hergestellten Esters in 260 ml Toluol tropft man bei -70°C unter Stickstoff 136 ml einer 1.2molaren Lösung von DIBAH in Toluol. Nach einer Stunde tropft man langsam 55 ml Isopropanol und anschließend 68 ml Wasser dazu und röhrt 2 Stunden kräftig nach. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und gut mit Essigester gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt, der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-70% Essigester erhält man 13,4 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.69 (3H), 3.71 (1H), 4.27 (2H), 6.18 (1H), 7.35 (1H) ppm.

10

15

Beispiel 1d

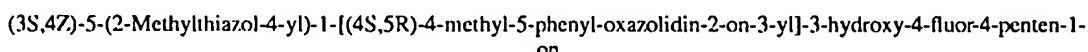


[0270] Zu einer Lösung aus 13,28 g des vorstehend hergestellten Alkohols in 200 ml Toluol gibt man portionsweise insgesamt 53,3 g Braunstein und röhrt kräftig unter Stickstoff 4 Stunden nach. Braunstein wird über Celite abgesaugt, gut mit Essigester gewaschen, und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-30% Essigester erhält man 9,93 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.77 (3H), 6.95 (1H), 7.88 (1H), 9.36 (1H) ppm.

20

25

Beispiel 1e



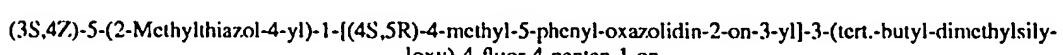
30

[0271] Es werden 17,6 g wasserfreies Chrom(II)chlorid in 210 ml THF unter Argon vorgelegt und mit 766 mg Lithiumiodid versetzt. Anschließend wird eine Lösung aus 9,8 g des vorstehend hergestellten Aldehyds und 18,8 g (4S,5R)-3-(Bromacetyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on in 38 ml THF dazugeropft. Es wird 3 Stunden nachgerührt. Man gibt 150 ml gesättigte Natriumchlorid-Lösung dazu, röhrt 30 Minuten und trennt die Phasen. Die wäßrige Phase wird zweimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen einmal mit Wasser, einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-60% Essigester erhält man 11,22 g der Titelverbindung neben 9,53 g einer Mischfraktion und 1,8 g der entsprechenden diastereomeren Titelverbindung als helle Öle.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.93 (3H), 2.71 (3H), 3.36 (1H), 3.52 (1H), 4.82 (1H), 5.72 (1H), 6.29 (1H), 7.2-7.5 (6H) ppm.

35

40

Beispiel 1f



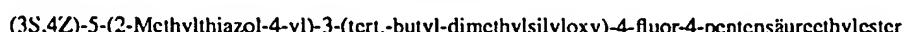
45

[0272] Zu einer Lösung aus 11,2 g der vorstehend hergestellten Titelverbindung in 86 ml Methylenchlorid tropft man bei -70°C unter Stickstoff 4,68 ml Lutidin und röhrt 5 Minuten nach. Dann wird langsam 8,56 ml tert.-Butyldimethylsilyl-trifluormethansulfonat zugetropft. Nach einer Stunde versetzt man mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und läßt das Reaktionsgemisch auf 25°C erwärmen. Man verdünnt mit Ether, wäscht einmal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/Ether 1 : 1 erhält man 9,3 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.15 (6H), 0.90 (9H), 0.93 (3H), 2.70 (3H), 3.27 (1H), 3.57 (1H), 4.77 (1H), 4.90 (1H), 5.66 (1H), 6.15 (1H), 7.26-7.50 (6H) ppm.

50

55

Beispiel 1g



60

[0273] Zu einer Lösung aus 15,5 g der vorstehend hergestellten Titelverbindung in 70 ml Ethanol gibt man 2,8 ml Titan(IV)ethylat und kocht 4 Stunden am Rückfluß unter Stickstoff. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand in 70 ml Essigester aufgenommen, mit Wasser versetzt und 20 Minuten gerührt. Titanoxid wird abgesaugt, gut mit Essigester gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit Hexan versetzt, die Kristalle werden abgesaugt und zweimal mit Hexan gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-50% Essigester erhält man 11,9 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

65

DE 199 54 230 A 1

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.11 (6H), 0.91 (9H), 1.26 (3H), 2.70 (2H), 2.71 (3H), 4.15 (2H), 4.74 (1H), 6.12 (1H), 7.37 (1H) ppm.

Beispiel 1h

5

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-fluor-4-penten-1-ol

[0274] Zu einer Lösung aus 10.5 g der vorstehend hergestellten Titelverbindung in 250 ml Toluol tropft man unter Stickstoff bei -70°C langsam 58.6 ml einer 1.2molaren Lösung von DIBAH in Toluol und röhrt eine Stunde bei -30°C. 10 Man tropft langsam bei -70°C 10 ml Isopropanol dazu, anschließend 22 ml Wasser und röhrt bei 25°C 2 Stunden kräftig nach. Der Niederschlag wird abgesaugt, gut mit Essigester gewaschen, und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-70% Essigester erhält man 7.73 g der Titelverbindung als gelbes Öl.

15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.12 (3H), 0.16 (3H), 0.93 (9H), 2.00 (2H), 2.72 (3H), 3.77 (1H), 3.86 (1H), 4.53 (1H), 6.13 (1H), 7.36 (1H) ppm.

Beispiel 1i

20

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-1-iod-4-fluor-4-penten

[0275] Zu einer Lösung aus 7.31 g Triphenylphosphin in 106 ml Methylenchlorid gibt man 1,90 g Imidazol. Zu dieser Lösung gibt man 7,07 g Iod, lässt 10 Minuten röhren und tropft dann eine Lösung aus 7,7 g der vorstehend hergestellten Titelverbindung in 28 ml Methylenchlorid zu und röhrt 30 Minuten. Es wird abfiltriert, gut mit Ether gewaschen, und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-10% Essigester erhält man 8,2 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.11 (3H), 0.16 (3H), 0.93 (9H), 2.23 (2H), 2.71 (3H), 3.24 (2H), 4.36 (1H), 6.12 (1H), 7.36 (1H) ppm.

Beispiel 1j

30

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-fluor-4-penten-triphenylphosphoniumiodid

[0276] Man mischt 8,16 g der vorstehend hergestellten Titelverbindung mit 5,33 g Triphenylphosphin und röhrt unter Stickstoff bei 100°C 2 Stunden. Nach dem Abkühlen wird der feste Rückstand zweimal mit Ether und wenig Essigester verrieben, wobei die überstehende Lösung abpipettiert wird. Dann wird der Rückstand in Methanol gelöst und im Vakuum eingeengt. Der feste Schaum wird wieder in wenig Methanol gelöst, mit Toluol versetzt und wieder im Vakuum eingeengt. Dieser Vorgang wird zweimal wiederholt, anschließend wird der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 12,4 g der Titelverbindung als feste Substanz.

Fp.: 70-72°C

40

Beispiel 2

45

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

50

[0277] In Analogie zu Beispiel 1 erhält man aus dem Phosphoniumsalz aus Beispiel 1j 41,5 mg der Titelverbindung als schwach gelbgefärbtes Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.99 (3H), 1.05 (3H), 0.8-1.4 (6H), 1.16 (3H), 1.30 (3H), 1.5-1.7 (1H), 1.76 (1H), 2.00 (1H), 2.18 (1H), 2.43 (1H), 2.56 (1H), 2.63 (2H), 2.70 (3H), 3.25 (1H), 3.40 (2H), 3.66 (1H), 4.30 (1H), 5.13 (1H), 5.61 (1H), 6.18 (1H), 7.48 (1H) ppm.

Beispiel 3

55

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

[0278] Zu 15 mg der in Beispiel 1 hergestellten Titelverbindung in 0,3 ml Acetonitril gibt man bei 0°C unter Argon 0,172 ml EDTA und 0,288 ml 1,1,1-Trifluoracetan, anschließend eine Mischung aus 35,0 mg Oxon und 20,2 mg Natriumhydrogencarbonat. Man röhrt 3,5 Stunden bei 0°C. Man versetzt mit 2 ml Natriumthiosulfatlösung, röhrt 5 Minuten und verdünnt mit 80 ml Essigester. Die organische Phase wird einmal mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch zweifache präparative Dickschichtchromatographie gereinigt. Mit Methylenchlorid/Essigester 2 : 8 (1. PDC) bzw. Methylenchlorid/methanol 98 : 2 (2. PDC), erhält man 2,5 mg der Titelverbindung A als unpolare Komponente und 6 mg der Titelverbindung B als polare Komponente als farblose Öle.

60 ¹H-NMR (MeOH-d4) von A: δ = 0.99 (3H), 1.04 (3H), 0.8-1.9 (11H), 1.30 (3H), 1.41 (3H), 2.17 (2H), 2.47 (1H), 2.58 (1H), 2.71 (3H), 3.01 (1H), 3.2-3.4 (1H), 3.78 (1H), 4.33 (1H), 4.8-5.0 (1H), 5.71 (1H), 6.26 (1H), 7.53 (1H) ppm.

65 ¹H-NMR (MeOH-d4) von B: δ = 0.99 (3H), 1.01 (3H), 0.9-1.9 (6H), 1.12 (3H), 1.30 (3H), 1.33 (3H), 1.95-2.10 (4H),

DE 199 54 230 A 1

2.18 (2H), 2.41 (1H), 2.48 (1H), 2.70 (3H), 3.2–3.4 (1H), 3.63 (1H), 3.85 (1H), 4.34 (1H), 5.34 (1H), 5.63 (1H), 6.19 (1H), 7.51 (1H) ppm.

Beispiel 4

5

(R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

[0279] In Analogie zu Beispiel 3 erhält man aus 38 mg des in Beispiel 2 hergestellten Titelverbindung 8,8 mg der Titelverbindung A als unpolare Komponente und 9,0 mg der Titelverbindung B als polare Komponente als farblose Öle. 10

¹H-NMR (MeOH-d4) von A: δ = 0.95 (3H), 1.00 (3H), 0.8–1.65 (8H), 1.14 (3H), 1.28 (3H), 1.33 (3H), 1.91 (1H), 2.18 (2H), 2.54 (2H), 2.68 (3H), 3.05 (1H), 3.43 (1H), 3.63 (1H), 4.26 (1H), 5.66 (1H), 6.24 (1H), 7.52 (1H) ppm.

¹H-NMR (MeOH-d4) von B: δ = 0.95 (3H), 1.02 (3H), 0.8–1.7 (8H), 1.14 (3H), 1.29 (3H), 1.32 (3H), 1.77 (1H), 2.09 (1H), 2.23 (1H), 2.5–2.65 (2H), 2.69 (3H), 3.14 (1H), 3.33 (1H), 3.70 (1H), 4.38 (1H), 5.66 (1H), 6.21 (1H), 7.51 (1H) 15 ppm.

Beispiel 5

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 20

Beispiel 5a

25

2-Methylthiazol-4-ylcarbaldehyd

[0280] 50 g Ethyl-2-methylthiazole-4-carboxylat werden in 700 ml Methylenchlorid gelöst, auf -70°C gekühlt und vorsichtig mit 390 ml Diisobutylaluminiumhydrid (1,2 molar in Toluol) versetzt. Nach 1 h war die Umsetzung noch nicht vollständig, es wurden nochmals 40 ml Diisobutylaluminiumhydrid zugetropft. Nach weiteren 40 Min. wurde das Reaktionsgemisch vorsichtig mit 100 ml Isopropanol versetzt und 15 Minuten gerührt. Anschließend werden 215 ml Wasser zugetropft und das Kühlbad entfernt. Nach 2 h wurde der kristalline Niederschlag über ein Fritte abgesaugt, mit Essigester gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Man erhält 36,1 g der Titelverbindung. 30

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,8 (3H), 8,06 (1H), 9,99 (1H).

Beispiel 5b

35

(2Z)-3-(2-Methylthiazol-4-yl)-2-chlor-2-propensäureethylester

[0281] Zu einer Suspension von 9 g Natriumhydrid (60%ige Suspension in Mineralöl) in 165 ml Dimethoxyethan fügt man, innerhalb von 15 Minuten, bei 0°C unter Stickstoff, eine Lösung von 97 g Triethyl-2-chloro-2-phosphonoacetat in 165 ml Dimethoxyethan. Man röhrt 45 Minuten bei 24°C und tropft dann eine Lösung von 31,8 g der unter Beispiel 5a hergestellten Titelverbindung in 165 ml Dimethoxyethan zu und röhrt anschließend 1 Stunde nach. Nach dem Versetzen mit wässriger Ammoniumchlorid-Lösung extrahiert man 3x mit Essigester, wäscht die organische Phase mit verdünnter Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Das Gemisch der Z- und E-konfigurierten Olefine trennt man durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Nach Säulenchromatographie mit Hexan/Essigester 10–30% und anschließender Kristallisation aus Hexan erhält man 32 g der Titelverbindung (FP: 61°C–62°C). 45

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,37 (3H), 2,76 (3H), 4,33 (2H), 8,13 (1H), 8,18 (1H).

Beispiel 5c

50

(2Z)-3-(2-Methylthiazol-4-yl)-2-chlor-2-propen-1-ol

[0282] In Analogie zu Beispiel 1c erhält man aus 32 g des in Beispiel 5b hergestellten Esters, in Toluol als Lösungsmittel, 22,8 g der Titelverbindung. 55

Beispiel 5d

(2Z)-3-(2-Methylthiazol-4-yl)-2-chlor-2-propenal

[0283] 9,8 g des in Beispiel 1c hergestellten Alkohols werden in 500 ml Methylenchlorid gelöst und mit 26,14 ml Triethylamin versetzt. Anschließend werden 16,14 g SO₃-Pyridin-Komplex addiert und 1 h bei 24°C gerührt. Nun wird mit Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen im Vakuum erhält man 10,03 g der Titelverbindung. 60

65

DE 199 54 230 A 1

Beispiel 5e

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-4-chlor-4-penten-1-on

5

[0284] In Analogie zu Beispiel 1e erhält man aus 3,3 g des in Beispiel 5d hergestellten Aldehyds 1,4 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,95 (3H), 2,7 (3H), 3,38 (1H), 3,45–3,55 (1H), 3,56 (1H), 4,8 (1H), 4,89 (1H), 5,7 (1H), 7,18 (1H), 7,28–7,48 (5H), 7,83 (1H).

10

Beispiel 5f

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-chlor-4-penten-1-on

15

[0285] In Analogie zu Beispiel 1f erhält man aus 1,4 g des in Beispiel 5e hergestellten Alkohols 580 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,11 (3H), 0,15 (3H), 0,9 (9H), 0,85–0,95 (3H), 2,7 (3H), 3,26 (1H), 3,58 (1H), 4,77 (1H), 4,99 (1H), 5,64 (1H), 7,05 (1H), 7,25–7,46 (5H), 7,83 (1H).

20

Beispiel 5g

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-chlor-4-pentensäureethylester

25

[0286] In Analogie zu Beispiel 1g erhält man aus 12,5 g des in Beispiel 5f hergestellten Silylethers 9,1 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,09 (3H), 0,1 (3H), 0,9 (9H), 1,26 (3H), 2,68–2,78 (2H), 2,72 (3H), 4,15 (2H), 4,82 (1H), 7,04 (1H), 7,8 (1H).

30

Beispiel 5h

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-chlor-4-penten-1-ol

35

[0287] In Analogie zu Beispiel 1h erhält man aus 9,1 g des in Beispiel 5g hergestellten Ethylesters 7,5 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,09 (3H), 0,14 (3H), 0,94 (9H), 1,92–2,12 (3H), 2,72 (3H), 3,68–3,88 (2H), 4,58 (1H), 7,04 (1H), 7,81 (3H).

Beispiel 5i

40

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-1-Iod-4-chlor-4-penten

[0288] In Analogie zu Beispiel 1i erhält man aus 1,7 g des in Beispiel 5h hergestellten Alkohols 2,02 g der Titelverbindung.

45

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,08 (3H), 0,14 (3H), 0,92 (9H), 2,1–2,33 (2H), 2,72 (3H), 3,2 (2H), 4,45 (1H), 7,03 (1H), 7,82 (1H).

Beispiel 5j

50

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-chlor-4-penten-triphenylphosphoniumiodid

[0289] In Analogie zu Beispiel 1j erhält man aus 9,6 g des in Beispiel 5i hergestellten Iodids 14,8 g der Titelverbindung.

55

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,1 (3H), 0,18 (3H), 0,9 (9H), 2,07 (2H), 2,69 (3H), 3,47–3,63 (1H), 3,68–3,85 (1H), 4,99 (1H), 7,21 (1H), 7,67–7,87 (16H).

Beispiel 5k

60

(2S,6E/Z,9S,10Z)-10-chlor-9-[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dienol-tetrahydropyran-2-yl-ether

65

[0290] Zu einer Lösung aus 8 g des in Beispiel 5j hergestellten Phosphoniumsalzes in 22 ml Tetrahydrofuran werden, bei 0°C unter Stickstoff, vorsichtig 6,94 ml Butyllithium (1,6molar in Hexan) getropft und 20 Minuten gerührt (dunkel-rote Lösung). Nun wurden 1,69 g (6S)-6-Methyl-7-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl(oxy)-heptan-2-on, gelöst in 11 ml Tetrahydrofuran, zum Reaktionsgemisch getropft. Das Reaktionsgemisch rührte 30 Minuten nach und wurde anschließend mit 11 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Nach weiteren 5 Minuten wurde das Reaktionsgemisch mit Essigester verdünnt, 1x mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Säulenchromatographie mit Hexan/Ether 0–50% erhält man 4,8 g der Titelverbindung.

DE 199 54 230 A 1

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,05–0,1 (6H), 0,85–0,95 (12H), 1,0–2,52 (14H), 1,6 (3H), 2,7 (3H), 3,07–3,27 (1H), 3,42–3,54 (3H), 3,86 (1H), 4,26 (1H), 4,56 (1H), 5,12 (1H), 6,97 (1H), 7,81 (1H).

Beispiel 5l

5

(2S,6E/Z,9S,10Z)-10-chlor-9-[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dienol

[0291] Zu einer Lösung aus 2,9 g des in Beispiel 5k hergestellten Olefins in 40 ml Ethanol werden 134,38 mg Pyridinium-p-toluolsulfonat addiert und 6 Stunden, bei 55°C unter Stickstoff, gerührt. Anschließend wird im Vakuum einge-10 dampft. Nach Säulenchromatographie mit Hexan/Essigester 0–30% erhält man 1,73 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,05–0,1 (6H), 0,92 (9H), 1,02/1,09 (3H), 1,59/1,61 (3H), 1,15–1,8 (4H), 1,93–2,08 (2H), 2,23–2,52 (3H), 2,72 (3H), 4,27 (1H), 5,15 (1H), 6,95/6,98 (1H), 7,81 (1H), 9,54/9,6 (1H).

Beispiel 5m

15

(2S,6E/Z,9S,10Z)-10-chlor-9-[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dienal

[0292] Zu einer Lösung aus 1,5 g des in Beispiel 5l hergestellten Alkohols in 32,7 ml Methylenechlorid und 11 ml Dimethylsulfoxid gibt man bei Raumtemperatur unter Stickstoff 2,28 ml Triethylamin. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 1,042 g SO₃-Pyridin-Komplex versetzt und 35 Minuten gerührt. Nach Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung wird 5 Minuten nachgerührt, mit Ether verdünnt, mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält 216 mg der Titelverbin-20 dung.

25

Beispiel 5n

30

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Chlor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-1,3,15-tris[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12-pentamethyl-heptadeca-12,16-dien-7-ol

[0293] 3,3 ml Butyllithium (1,6 molar in Hexan) werden auf 0°C gekühlt und vorsichtig mit einer Lösung aus 535 mg Diisopropylamin in 12 ml Tetrahydrofuran versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf -70°C gekühlt und mit einer Lösung aus 1,78 g (35)-1,3-Bis[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4-dimethyl-heptan-5-on in 12 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Es wird 1 Stunde bei bleibender Temperatur gerührt. Nun wird eine Lösung aus 1,34 g des in Beispiel 5 m herstellten Aldehyds in 9,7 ml Tetrahydrofuran zum Reaktionsgemisch getropft und nochmals 1,5 Stunden gerührt. Anschließend wird mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, mit Ether verdünnt, 2x mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach Säulenchromatographie mit Hexan/Essigester 25% erhält man 2,52 g der Titelverbindung.

35

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,0–0,1 (18H), 0,77/0,81 (3H), 0,7–1,8 (8H), 0,85–0,9 (27H), 1,0 (3H), 1,07 (3H), 1,21 (3H), 1,58 (3H), 1,9–2,04 (2H), 2,34–2,47 (2H), 2,71 (3H), 3,28 (2H), 3,53–3,7 (2H), 3,88 (1H), 4,18–4,28 (1H), 5,11 (1H), 6,92 (1H), 7,79 (1H).

40

Beispiel 5o

45

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Chlor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-1,3,7,15-tetrakis[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12-pentamethyl-heptadeca-12,16-dien

[0294] Zu einer Lösung aus 1,52 g des in Beispiel 5n hergestellten Alkohols gelöst in 21,3 ml Methylenechlorid tropft man bei 0°C unter Stickstoff 722 µl Lutidin. Nach 5 Minuten gibt man 813 µl tert.-Butyldimethylsilyl triflat zum Reaktionsgemisch und röhrt 1,5 Stunden nach. Anschließend wird mit Ether verdünnt, 1x mit 1N Salzsäure, 2x mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Säulenchromatographie mit Hexan/Ether 0–20% erhält man 221 mg der Titelverbindung.

50

Beispiel 5p

55

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Chlor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-3,7,15-tris[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12-pentamethyl-heptadeca-12,16-dien-1-ol

[0295] Zu einer Lösung aus 1,9 g des in Beispiel 5o hergestellten Silyl ethers in 15 ml Methylenechlorid und 15 ml Methanol gibt man bei 0°C unter Stickstoff 453,45 mg Campher-10-sulfonsäure und röhrt 2 Stunden nach. Anschließend wird mit 13 ml Triethylamin versetzt, nach 5 Minuten wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben, mit Methylenechlorid verdünnt, die organische Phase 1x mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält 1,41 g der Titelverbindung.

60

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,02–0,13 (18H), 0,85–0,96 (30H), 1,08 (3H), 1,23 (3H), 1,6 (3H), 1,0–2,1 (10H), 2,32–2,52 (2H), 2,72 (3H), 3,13 (1H), 3,65 (2H), 3,8 (1H), 4,08 (1H), 4,21–4,3 (1H), 5,13 (1H), 6,98 (1H), 7,8 (1H).

65

DE 199 54 230 A 1

Beispiel 5q

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Chlor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy]-4,4,6,8,12-pentamethyl-heptadeca-12,16-dienal

5 [0296] Zu einer Lösung aus 1,4 g des in Beispiel 5p hergestellten Alkohols in 19 ml Methylenchlorid und 4,5 ml Dimethylsulfoxid gibt man bei Raumtemperatur unter Stickstoff 1,14 ml Triethylamin. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 520 mg SO₃-Pyridin-Komplex versetzt und 2 Stunden gerührt. Nach Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung wird 5 Minuten gerührt, mit Ether verdünnt, 2x mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält 1,44 g der Titelverbindung.

10 10 [0297] Zu einer Lösung aus 1,44 g des in Beispiel 5q hergestellten Aldehyds in 35 ml Aceton gibt man bei -30°C unter Stickstoff 1,89 ml Jones Reagenz. Nach 45 Minuten wird das Reaktionsgemisch mit 1,3 ml Isopropanol versetzt, 10 Minuten gerührt, mit Ether verdünnt, 3x mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels präparativer Dünnschichtchromatographie mit Hexan/Ether 50% (3x gelaufen) erhält man 202 mg der Titelverbindung.

15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,03–0,16 (18H), 0,88–0,94 (30H), 1,09 (3H), 1,15 (3H), 1,18 (3H), 1,7 (3H), 1,0–2,44 (12H), 2,7 (3H), 3,15 (1H), 3,72 (1H), 4,32 (1H), 4,42 (1H), 5,19 (1H), 7,25 (1H), 7,87 (1H).

Beispiel 5r

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Chlor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-3,7-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy]-15-hydroxy-4,4,6,8,12-pentamethyl-heptadeca-12,16-diensäure

20 20 [0298] Zu einer Lösung aus 22 mg der in Beispiel 5r hergestellten Carbonsäure in 4,3 ml Tetrahydrofuran gibt man bei Raumtemperatur unter Stickstoff 433,7 mg Tetrabutylammoniumfluorid und röhrt 1,5 h nach. Anschließend wird mit Essigester verdünnt, 1x mit 0,5N Salzsäure, 2x mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Säulenchromatographie mit Hexan/Essigester 50% erhält man 43 mg der Titelverbindung.

25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,03–0,17 (12H), 0,83–0,98 (21H), 1,08 (3H), 1,18 (6H), 1,1–2,6 (12H), 1,73 (3H), 1,95 (2H), 2,22 (2H), 2,71 (3H), 3,16 (III), 3,77 (III), 4,33 (III), 4,42 (III), 5,2 (III), 7,29 (III), 7,85 (III).

Beispiel 5t

40 (A) (4S,7R,8S,9S,13(E),16S(Z))-4,8-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy]-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

45 (B) (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy]-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

50 [0299] Zu einer Lösung aus 180 mg des in Beispiel 55 hergestellten Alkohols in 3,4 ml Tetrahydrofuran gibt man bei 0°C unter Stickstoff 72,7 µl Triethylamin. Anschließend werden 48,2 µl 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid addiert und 1 Stunde gerührt. Nun wird diese Suspension über 3 Stunden mit einer Dosierpumpe zu einer Lösung aus 289,91 mg 4-N,N-Dimethylaminopyridin in 25,4 ml Toluol getropft und 1 Stunde gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft. Nach Säulenchromatographie mit Hexan/Essigester 20% und anschließender Reinigung mittels präparativer Dünnschichtchromatographie mit Methylenchlorid/Methanol 0,5% erhält man 32 mg (E-Verbindung) Titelverbindung A und 81 mg (Z-Verbindung) der Titelverbindung B.

55 (B) ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,02–0,15 (12H), 0,85 (9H), 0,97 (9H), 0,9–2,95 (11H), 1,0 (3H), 1,1 (3H), 1,15 (3H), 1,27 (3H), 1,57 (3H), 2,71 (3H), 3,04 (1H), 3,9 (1H), 4,01 (1H), 5,13 (1H), 5,19 (1H), 7,06 (1H), 7,83 (1H).

Beispiel 5

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-2,6-2,6-dion

60 [0300] Zu einer Lösung aus 80 mg der in Beispiel 5t hergestellten Titelverbindung B in 314 µl Methylenchlorid gibt man bei -20°C unter Stickstoff 702 µl einer 20%igen Lösung von Trifluoressigsäure in Methylenchlorid und röhrt 5,5 Stunden bei 0°C nach. Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft. Nach Säulenchromatographie mit Hexan/Essigester 50% erhält man 43,8 mg der Titelverbindung.

65 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C): δ = 0,94 (3H), 0,82–3,3 (14H), 1,11 (3H), 1,23 (6H), 1,67 (3H), 2,64 (3H), 3,58 (1H), 4,27 (1H), 5,16 (1H), 5,39 (1H), 7,06 (1H), 7,77 (1H).

DE 199 54 230 A 1

Beispiel 6

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

[0301] Zu einer Lösung aus 45 mg der in Beispiel 5t hergestellten Titelverbindung A in 177 µl Methylenechlorid gibt man bei -20°C unter Stickstoff 395 µl einer 20%igen Lösung von Trifluoressigsäure in Methylenechlorid und röhrt 5,5 Stunden bei 0°C nach. Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft. Nach Säulenchromatographie mit Hexan/Essigester 50% erhält man 27 mg der Titelverbindung.
10
¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C): 0,8–2,7 (13H), 0,91 (3H), 1,11 (3H), 1,12 (6H), 1,6 (3H), 2,65 (3H), 3,25 (1H), 3,54 (1H), 4,46 (1H), 5,18 (1H), 5,44 (1H), 7,05 (1H), 7,83 (1H).

Beispiel 7

(A) (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-penta-15
methyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion

(B) (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-penta-20
methyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion

[0302] Zu einer Lösung aus 14 mg des in Beispiel 5 hergestellten Epothilon-D-Derivates in 0,3 ml Acetonitril gibt man bei 0°C unter Stickstoff 154,8 µg Ethylendiamintetraessigsäure-di-Natriumsalz und 324,73 µg 1,1,1-Trifluoraceton. Anschließend werden 34,65 µg Oxone und 17,74 µg Natriumhydrogencarbonat zum Reaktionsgemisch gegeben und 4 Stunden gerührt. Nun wird mit 2 ml Natriumthiosulfat-Lösung versetzt, mit 100 ml Essigester verdünnt, mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumthiosulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels präparativer Dünnschichtchromatographie mit Methylenechlorid/Methanol 20% erhält man 3,8 mg (polar) A und 2,5 mg (unpolar) B der Titelverbindung.
25
(A) ¹H-NMR (MeOH-d₄): δ = 0,8–2,6 (9H), 1,03 (3H), 1,2 (3H), 1,29 (6H), 1,33 (3H), 2,7 (3H), 2,93 (1H), 3,67 (1H), 4,23 (1H), 5,63 (1H), 7,12 (1H), 7,44 (1H).

Beispiel 8

(A) (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-penta-35
methyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion

(B) (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-penta-35
methyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion

[0303] Zu einer Lösung aus 14 mg des in Beispiel 6 hergestellten Epothilon-D-Derivates in 0,3 ml Acetonitril gibt man bei 0°C unter Stickstoff 154,8 µg Ethylendiamintetraessigsäure-di-Natriumsalz und 324,73 µg 1,1,1-Trifluoraceton. Anschließend werden 34,65 µg Oxone und 17,74 µg Natriumhydrogencarbonat zum Reaktionsgemisch gegeben und 4 Stunden gerührt. Nun wird mit 2 ml Natriumthiosulfat-Lösung versetzt, mit 100 ml Essigester verdünnt, mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumthiosulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels präparativer Dünnschichtchromatographie mit Methylenechlorid/Methanol 20% erhält man 6,8 mg (polar) A und 3,4 mg (unpolar) B der Titelverbindung.
40
45

Beispiel 1 aus der hier in Bezug genommenen DE 197 51 200.3 (korresp. zu PCT/EP 98/05064) zur Veranschaulichung des dort beschriebenen Verfahrens

Beispiel 1

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetra-50
methyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 1a

(3S)-1-Oxa-2-oxo-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethyl-cyclopentan

[0304] Die Lösung von 74,1 g (569 mmol) D-(--)-Pantolacton in 1 l wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 102 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran, 2 g p-Toluolsulfansäure-Pyridiniumsalz und röhrt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an ca. 5 kg Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 119,6 g (558 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
60

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,13 (3H), 1,22 (3H), 1,46–1,91 (6H), 3,50–3,61 (1H), 3,86 (1H), 3,92 (1H), 4,01 (1H), 4,16 (1H), 5,16 (1H) ppm.
65

DE 199 54 230 A 1

Beispiel 1b

(2RS,3S)-1-Oxa-2-hydroxy-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethyl-cyclopentan

5 [0305] Die Lösung von 117,5 g (548 mmol) der nach Beispiel 1a dargestellten Verbindung in 2,4 l wasserfreiem Toluol kühlst man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt innerhalb 1 Stunde mit 540 ml einer 1,2molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und röhrt noch 3 Stunden bei -70°C. Man lässt auf -20°C erwärmen, versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, Wasser und trennt die ausgefallenen Aluminiumsalze durch Filtration über Celite ab. Das Filtrat wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Isoliert werden nach Filtration und Lösungsmittelabzug 111,4 g (515 mmol, 94%) der Titelverbindung als farbloses Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.
10 IR (CHCl_3): 3480, 3013, 2950, 2874, 1262, 1133, 1074, 1026 und 808 cm^{-1} .

Beispiel 1c

15 (3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(R)-yloxy)-pent-4-en-1-ol und (3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(S)-yloxy)-pent-4-en-1-ol

20 [0306] Die Aufschlammung von 295 g Methyl-triphenylphosphoniumbromid in 2,5 l wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei -60°C mit 313 ml einer 2,4molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan, lässt auf 23°C erwärmen, eine Stunde nachröhren und kühlst auf 0°C. Man versetzt mit der Lösung von 66,2 g (306 mmol) der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung in 250 ml Tetrahydrofuran, lässt auf 23°C erwärmen und 18 Stunden röhren. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an ca. 5 l feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 36,5 g (170 mmol, 56%) des unpolaren, 14,4 g (67,3 mmol, 22%) des polaren THP-Isomeren der Titelverbindung sowie 7,2 g (33,3 mmol, 11%) des Ausgangsmaterials jeweils als farbloses Öl.
25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), unpolares Isomer: δ = 0,78 (3H), 0,92 (3H), 1,41–1,58 (4H), 1,63–1,87 (2H), 3,18 (1H), 3,41 (1H), 3,48 (1H), 3,68 (1H), 3,94 (1H), 4,00 (1H), 4,43 (1H), 5,19 (1H), 5,27 (1H), 5,75 (1H) ppm.
30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), polares Isomer: δ = 0,83 (3II), 0,93 (3II), 1,42–1,87 (6II), 2,76 (1II), 3,30 (1II), 3,45 (1II), 3,58 (1II), 3,83 (1H), 3,89 (1H), 4,65 (1H), 5,12–5,27 (2H), 5,92 (1H) ppm.

Beispiel 1d

35 (3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-pantan-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pent-4-en

40 [0307] Die Lösung von 59,3 g (277 mmol) des nach Beispiel 1c dargestellten THP-Isomeren-Gemisches in 1000 ml wasserfreiem Dimethylformamid versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 28 g Imidazol, 85 ml tert.-Butyldiphenylchlorsilan und röhrt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an seinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 106,7 g (236 mmol, 85%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
45 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,89 (3H), 0,99 (3H), 1,08 (9H), 1,34–1,82 (6H), 3,40 (1H), 3,51 (2H), 3,76 (1H), 4,02 (1H), 4,67 (1II), 5,18 (1II), 5,23 (1II), 5,68 (1II), 7,30–7,48 (6II), 7,60–7,73 (4II) ppm.

Beispiel 1c

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pentan-5-ol

50 [0308] Die Lösung von 3,09 g (6,83 mmol) der nach Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 82 ml Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 23°C mit 13,1 ml einer 1molaren Lösung von Boran in Tetrahydrofuran und lässt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man unter Eiskühlung mit 16,4 ml einer 5%igen Natronlauge sowie 8,2 ml einer 30%igen Wasserstoffperoxidlösung und röhrt weitere 30 Minuten. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser, gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,78 g (3,78 mmol, 55%) der Titelverbindung als chromatographisch trennbares Gemisch der beiden THP-Epimeren sowie 0,44 g (1,14 mmol, 17%) der Titelverbindung aus Beispiel 6 jeweils als farbloses Öl.
55 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), unpolares THP-Isomer: δ = 0,80 (3H), 0,88 (3H), 1,10 (9H), 1,18–1,80 (9H), 3,27 (1H), 3,39 (1H), 3,48 (1H), 3,64 (1H), 3,83 (1H), 3,90–4,08 (2H), 4,49 (1H), 7,31–7,50 (6H), 7,58–7,73 (4H) ppm.
60 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), polares THP-Isomer: δ = 0,89 (3H), 0,98 (3H), 1,08 (9H), 1,36–1,60 (4H), 1,62–1,79 (3H), 1,88 (1H), 2,03 (1H), 3,37 (1H), 3,50 (1H), 3,57 (1H), 3,62–3,83 (4H), 4,70 (1H), 7,30–7,48 (6H), 7,61–7,73 (4H) ppm.

Beispiel 1f

65 (3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3-hydroxy-pent-4-en

[0309] Die Lösung von 106,7 g (236 mmol) der nach Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 1,5 l wasserfreiem Etha-

DE 199 54 230 A 1

nol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 5,9 g Pyridinium-p-Toluolsulfonat und erhitzt 6 Stunden auf 50°C. Nach Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 82,6 g (224 mmol, 95%) der Titelverbindung als farbloses Öl, in dem noch zusätzlich ca. 5g Ethoxytetrahydropyran enthalten sind.

¹H-NMR (CDCl₃) einer analytischen Probe: δ = 0,89 (6H), 1,08 (9H), 3,45 (1H), 3,49 (1H), 3,58 (1H), 4,09 (1H), 5,21 (1H), 5,33 (1H), 5,93 (1H), 7,34–7,51 (6H), 7,63–7,73 (4H) ppm. 5

Beispiel 1 g

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-pantan-3,5-diol

10

[0310] Die Lösung von 570 mg (1,55 mmol) der nach Beispiel 1f dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1e um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 410 mg (1,06 mmol, 68%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,82 (3H), 0,93 (3H), 1,08 (9H), 1,56–1,79 (2H), 3,11 (1H), 3,50 (2H), 3,78–3,92 (3H), 4,02 (1H), 7,34–7,51 (6H), 7,61–7,71 (4H) ppm. 15

Beispiel 1 h

4(S)-[2-Methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

20

[0311] Die Lösung von 100 mg (0,212 mmol) der nach Beispiel 1e dargestellten Verbindungen in 2,6 ml wasserfreiem Aceton versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 78,9 mg Kupfer(II)sulfat, einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und röhrt 16 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Diethylether, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 24 mg (56 µmol, 27%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,83 (3H), 0,89 (3H), 1,07 (9H), 1,30 (1H), 1,36 (3H), 1,44 (3H), 1,71 (1H), 3,24 (1H), 3,62 (1H), 3,86 (1H), 3,91–4,03 (2H), 7,31–7,48 (6H), 7,61–7,74 (4H) ppm. 30

Variante II

[0312] 320 mg (0,88 mmol) der nach Beispiel 1g dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1h, Variante I, um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 234 mg (0,548 mmol, 62%) der Titelverbindung. 35

Variante III

[0313] Die Lösung von 5,60 g (14,5 mmol) der nach Beispiel 1g dargestellten Verbindung in 250 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 10 ml 2,2-Dimethoxypropan, 145 mg Campher-10-sulfosäure und röhrt 6 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit Triethylamin, verdünnt mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 5,52 g (12,9 mmol, 89%) der Titelverbindung als farbloses Öl. 40

Beispiel 1i

(4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

45

[0314] Die Lösung von 5,6 g (13,1 mmol) der nach Beispiel 1h dargestellten Verbindung in 75 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 39 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und erwärmt 16 Stunden auf 50°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 2,43 g (12,9 mmol, 99%) der Titelverbindung als farbloses Öl. 50

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,87 (3H), 0,90 (3H), 1,35 (1H), 1,37 (3H), 1,43 (3H), 1,77 (1H), 2,93 (1H), 3,36 (1H), 3,53 (1H), 3,79 (1H), 3,87 (1H), 3,96 (1H) ppm. 55

Beispiel 1k

60

(4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

65

[0315] Die Lösung von 0,13 ml Oxalylchlorid in 5,7 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt mit 0,21 ml Dimethylsulfoxid, der Lösung von 200 mg (1,06 mmol) der nach Beispiel 1h dargestellten Verbindung in 5,7 ml wasserfreiem Dichlormethan und röhrt 0,5 Stunden. Anschließend versetzt man mit 0,65 ml Triethylamin, läßt 1 Stunde bei -30°C reagieren und versetzt mit n-Hexan und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige noch mehrfach mit n-Hexan extra-

DE 199 54 230 A 1

hier, die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um.

Beispiel 11

5

(4S)-4-((3RS)-2-Methyl-3-hydroxy-hex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

[0316] Die Lösung von 450 mg (2,42 mmol) der nach Beispiel 1 k dargestellten Verbindung in 7 ml wasserfreiem Die-thylether versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 0°C mit 1,21 ml einer 2,4molaren Lösung von 10 Propylmagnesiumbromid in Dichthylether, lässt auf 23°C erwärmen und 16 Stunden röhren. Man versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 244 mg (1,06 mmol, 44%) der chromatographisch trennbaren 3R- und 3S-Epimeren der Titelverbindung sowie 191 mg der in Beispiel 1 i beschriebenen Titelverbindung jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) unpolares Isomer: δ = 0,87 (3H), 0,89 (3H), 0,94 (3H), 1,25–1,52 (4H), 1,38 (3H), 1,45 (3H), 1,66 (3H), 1,85 (3H), 3,46 (3H), 3,80–4,02 (4H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) polares Isomer: δ = 0,73 (3H), 0,92 (3H), 0,95 (3H), 1,19–1,84 (6H), 1,37 (3H), 1,49 (3H), 3,49 (1H), 3,60 (1H), 3,80–4,03 (3H) ppm.

20

Beispiel 1 m

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

[0317] Die Lösung von 207 mg (0,90 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 11 dargestellten Verbindungen in 18 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man mit Molekularsieb (4A, ca. 20 Kugeln), 176 mg N-Methylmorpholino-N-oxid, 18 mg Tetrapropylammoniumperruthenat und röhrt 16 Stunden bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man engt ein und reinigt das erhaltene Rohprodukt durch Chromatographie an ca. 100 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 185 mg (0,81 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,88 (3H), 1,04 (3H), 1,12 (3H), 1,22–1,37 (1H), 1,31 (3H), 1,40 (3H), 1,48–1,71 (3H), 2,46 (2H), 3,83 (1H), 3,96 (1H), 4,04 (1H) ppm.

35

Beispiel 1n

4-tert.-butyldimethylsilyloxy-but-2-in-1-ol

[0318] Zu einer Lösung von 100 g 2-Butin-1-ol und 158 g Imidazol in 300 ml Dimethylformamid tropft man bei 0°C unter Stickstoff langsam eine Lösung von 175 g tert.-Butyldimethylsilylchlorid in 100 ml eines 1 : 1 Gemisches von Hexan und Dimethylformamid und röhrt 2 Stunden bei 0°C und 16 Stunden bei 22°C. Man verdünnt die Reaktionsmischung mit 2.5 l Ether, wäscht einmal mit Wasser, einmal mit 5%iger Schwefelsäure, einmal mit Wasser, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung neutral. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–40% Ether erhält man 74.3 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

45 IR (Film): 3357, 2929, 2858, 1472, 1362, 1255, 1132, 1083, 1015, 837, 778 cm⁻¹.

Beispiel 1o

50

(4R,5S,2'S)-4-Methyl-5-phenyl-3-[1-oxo-2-methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-hex-4-in-1-yl]-2-oxazolidinon

[0319] Zu 21 g einer Lösung des nach Beispiel 1n hergestellten Silylethers in 125 ml Toluol gibt man unter Stickstoff 11.3 ml Lutidin. Anschließend kühlt man auf –40°C und tropft bei dieser Temperatur 17.7 ml Trifluormethansulfonsäureanhydrid zu. Dann verdünnt man mit 100 ml Hexan und röhrt 10 Minuten. Diese Lösung wird unter Stickstoff über eine Umkehrfritte zu einer Lösung gegeben, die aus 17.8 g Hexamethyldisilaza in 140 ml Tetrahydrofuran mit 73.5 ml einer 1.6 M Lösung von Butyllithium in Hexan bei –60°C (10 Minuten Nachrührzeit) und 23.3 g (4R,5S)-4-Methyl-5-phenyl-3-propenyl-2-oxazolidinon in 62 ml Tetrahydrofuran (30 Minuten Nachrührzeit) hergestellt wurde. Man lässt 1 Stunde bei –60°C Nachröhren, versetzt dann mit 6 ml Essigsäure in 5 ml Tetrahydrofuran und lässt die Reaktionsmischung auf 22°C erwärmen. Man gibt auf 80 ml Wasser und extrahiert dreimal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–20% Ether erhält man 16.0 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,10 (6H), 0,90 (9H), 0,92 (3H), 1,28 (3H), 2,47 (1H), 2,61 (1H), 3,96 (1H), 4,26 (2H), 4,78 (1H), 5,68 (1H), 7,31 (1H), 7,3–7,5 (3H) ppm.

65

DE 199 54 230 A 1

Beispiel 1p

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-4-hexinsäureethylester

[0320] Zu einer Lösung von 39.3 g des nach Beispiel 10 hergestellten Alkylierungsproduktes in 120 ml Ethanol gibt man unter Stickstoff 9.0 ml Titan(IV)ethylat und erhitzt unter Rückfluß für 4 Stunden. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand in 100 ml Essigester gelöst. Man gibt 3 ml Wasser hinzu, röhrt für 20 Minuten, saugt vom Niederschlag ab und wäscht gut mit Essigester nach. Das Filtrat wird eingeengt, mit 200 ml Hexan versetzt und vom Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wird gut mit Hexan gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–20% Ether erhält man 25.4 g der Titelverbindung als farbloses Öl. 5

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0.10 (3H), 0.90 (9H), 1.2–1.3 (6H), 2.37 (1H), 2.54 (1H), 2.60 (1H), 4.12 (2H), 4.27 (2H) ppm. 10

Beispiel 1q

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-hexansäureethylester

[0321] Eine Lösung von 10.5 g des nach Beispiel 1p hergestellten Esters in 200 ml Essigester versetzt man mit 1 g 10% Palladium auf Kohle und röhrt 3 Stunden bei 22°C in einer Wasserstoffatmosphäre. Anschließend filtriert man vom Katalysator ab, wäscht gut mit Essigester nach und engt das Filtrat im Vakuum ein. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–10% Ether erhält man 9.95 g der Titelverbindung als farbloses Öl. 20

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0.01 (6H), 0.84 (9H), 1.07 (3H), 1.18 (3H), 1.2–1.7 (6H), 2.38 (1H), 3.57 (2H), 4.05 (2H) ppm. 25

Beispiel 1r

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-hexan-1-ol

[0322] Zu einer Lösung aus 9.94 g des nach Beispiel 1q hergestellten Esters in 130 ml Toluol gibt man bei –40°C unter Stickstoff 63 ml einer 1.2 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und röhrt 1 Stunde bei dieser Temperatur. Anschließend gibt man vorsichtig 15 ml Isopropanol und nach 10 Minuten 30 ml Wasser hinzu, läßt auf 22°C kommen und röhrt bei dieser Temperatur 2 Stunden. Man filtriert vom Niederschlag ab, wäscht gut mit Essigester nach und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–30% Ether erhält man 7.9 g der Titelverbindung als farbloses Öl. [α]_D –8.1° (c = 0.97, CHCl₃) 30

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.07 (3H), 0.89 (9H), 0.91 (3H), 1.0–1.7 (7H), 3.48 (2H), 3.52 (2H) ppm. 35

Beispiel 1s

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexan

[0323] Zu 6.4 g des nach Beispiel 1r hergestellten Alkohols in 26 ml Methylchlorid gibt man bei 0°C unter Argon 3.52 ml Dihydropyran gefolgt von 49 mg p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat. Nach 1.5 Stunden Röhren bei 0°C wird mit 10 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Ether verdünnt. Die organische Phase wird zweimal mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–5% Ether erhält man 4.75 g der Titelverbindung als farbloses Öl. 40

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.05 (6H), 0.89 (9H), 0.92 (3H), 1.0–1.9 (13H), 3.19 (1H), 3.50 (1H), 3.55–3.65 (3H), 4.87 (1H), 4.57 (1H) ppm. 45

Beispiel 1t

(5S)-5-Methyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexan-1-ol

[0324] Zu einer Lösung von 4.7 g des nach Beispiel 15 hergestellten THP-Ethers in 170 ml Tetrahydrofuran gibt man unter Stickstoff 13.5 g Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat und röhrt 3 Stunden. Anschließend verdünnt man die Reaktionsmischung mit 800 ml Ether und wäscht dreimal mit je 20 ml halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–50% Essigester erhält man 2.88 g der Titelverbindung als farbloses Öl. 55

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0.90/0.92 (3H), 1.1–1.9 (13H), 3.18 (1H), 3.40–3.65 (4H), 3.82 (1H), 4.53 (1H) ppm. 60

Beispiel 1u

(5S)-5-Methyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexanal

[0325] Zu 1.08 ml Oxalylchlorid gelöst in 10 ml Methylchlorid tropft man unter Stickstoff vorsichtig bei –70°C 65 1.9 ml Dimethylsulfoxid gelöst in 7 ml Methylchlorid und röhrt 10 Minuten bei dieser Temperatur. Anschließend tropft man eine Lösung von 2.0 g des nach Beispiel 1t hergestellten Alkohols in 7 ml Methylchlorid zu und röhrt 2 Stunden zwischen –60°C und –70°C. Dann gibt man 3.86 ml Triethylamin zu, und nach 1 Stunde Röhren bei –60°C wird

DE 199 54 230 A 1

die Reaktionsmischung auf 30 ml Wasser gegeben. Nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase zweimal mit je 30 ml Methylenechlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeengt. Man erhält 1.99 g des Aldehyds, der ohne weitere Reinigung verwendet wird.

5

Beispiel 1v

(2RS,6S)-6-Methyl-7-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-heptan-2-ol

10 [0326] Zu einer Lösung von 1.98 g des nach Beispiel 1u hergestellten Aldehyds in 30 ml Ether tropft man unter Stickstoff bei 0°C langsam 6.16 ml einer 3M Methylmagnesiumbromid-Lösung in Ether. Nach 60 Minuten gießt man langsam auf 50 ml eiskalte gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung und extrahiert dreimal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit Wasser zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-60% Ether erhält man 1.57 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
1H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0.90/0.93 (3H), 1.15 (3H), 1.0-1.9 (13H), 3.18 (1H), 3.4-3.6 (2H), 3.7-3.9 (2H), 4.53 (1H) ppm.

15

Beispiel 1w

20 (2S,6RS)-2-Methyl-6-(tert.-butyl-diphenylsilyloxy)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-heptan

25 [0327] Zu einer Lösung von 1.57 g des nach Beispiel 1v hergestellten Alkohols und 1.11 g Imidazol in 20 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C unter Stickstoff 2.13 ml tert.-Butyldiphenylsilylchlorid, röhrt 15 Minuten bei 0°C und 16 Stunden bei 22°C. Man verdünnt die Reaktionsmischung mit 200 ml Ether, wäscht einmal mit Wasser, einmal mit 10%iger Schwefelsäure, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung neutral. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0-10% Ether erhält man 2.87 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
1H-NMR (CDCl₃): δ = 0.87/0.89 (3H), 1.04 (9H), 0.9-1.9 (16H), 3.15 (1H), 3.4-3.6 (2H), 3.8-3.9 (2H), 4.56 (1H), 30 7.3-7.5 (6H), 7.69 (4H) ppm.

35

Beispiel 1x

(2S,6RS)-2-Methyl-6-(tert.-butyl-diphenylsilyloxy)-heptan-1-ol

40

[0328] Zu einer Lösung von 2.3 g des nach Beispiel 1w hergestellten Silylethers in 100 ml Ethanol gibt 131 mg Pyridinium-p-toluolsulfonat und röhrt 4 Stunden bei 40°C. Anschließend wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/20% Ether erhält man 1.68 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

45

Beispiel 1y

(2S,6RS)-2-Methyl-6-(tert.-butyl-diphenylsilyloxy)-heptanal

50

[0329] 2,13 g des unter Beispiel 1x dargestellten Alkohols oxidiert man in Analogie zu Beispiel 1u und isoliert nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung 2,10 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
1H-NMR (CDCl₃): δ = 1.00-1.12 (15H), 1.18-1.63 (6H), 2.22 (1H), 3.83 (1H), 7.32-7.47 (6H), 7.61-7.72 (4H), 9.54 (1H) ppm.

55

Beispiel 1z

(S)-Dihydro-3-hydroxy-2(3H)-furanon

60

[0330] 10 g L-(-)-Äpfelsäure werden in 45 ml Trifluoressigsäureanhydrid 2 Stunden bei 25°C geröhrt. Danach engt man im Vakuum ein, addiert zu dem Rückstand 7 ml Methanol und läßt 12 Stunden nachröhren. Anschließend wird im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Man kühlt auf 0°C und addiert 150 ml Boran-Tetrahydrofuran-Komplex und läßt 2,5 Stunden bei 0°C nachröhren. Danach werden 150 ml Methanol addiert. Man läßt eine Stunde bei Raumtemperatur nachröhren und engt dann im Vakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt wird in 80 ml Toluol gelöst. Man addiert 5 g Dowex### (aktiviert, sauer) und kocht eine Stunde unter Rückfluß. Anschließend wird das Dowex### abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt (7,61 g) wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt.

65

Beispiel 1aa

(S)-Dihydro-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2(3H)-furanon

[0331] Zu einer Lösung von 7,61 g der unter Beispiel 1z beschriebenen Substanz und 10 g Imidazol in 100 ml N,N-Dimethylformamid werden 24 ml tert.-Butyldiphenylsilylchlorid addiert. Man läßt zwei Stunden bei 25°C nachröhren und

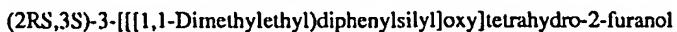
DE 199 54 230 A 1

gießt dann das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 13,4 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,72 (2H), 7,70 (2H), 7,40–7,50 (6H), 4,30–4,42 (2H), 4,01 (1H), 2,10–2,30 (2H), 1,11 (9H) ppm.

5

Beispiel 1ab

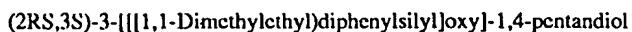


10

[0332] Zu einer Lösung von 13,4 g der unter Beispiel 1aa beschriebenen Substanz in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran werden 80 ml einer 1molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan bei -78°C addiert. Man röhrt 45 Minuten bei -78°C nach und quenches dann mit Wasser. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Man erhält 13,46 g der Titelverbindung, welche ohne Reinigung in die Folgestufe eingesetzt wird.

15

Beispiel 1ac



20

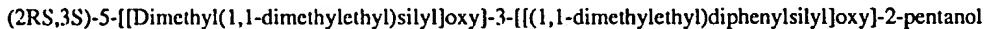
[0333] Zu 20 ml einer 3molaren Lösung von Methylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von 13,46 g der unter Beispiel 1ab beschriebenen Substanz in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran getropft. Man lässt eine Stunde bei 0°C nachröhren und gießt dann auf gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 11,42 g der Titelverbindung erhalten.

25

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,65–7,75 (4H), 7,40–7,55 (6H), 5,20 (1H), 4,30 (2H), 3,70 (1H), 1,80 (2H), 1,05 (9H) ppm.

Beispiel 1ad

30



35

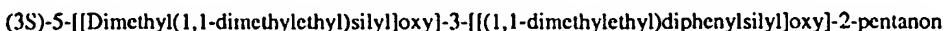
[0334] Zu einer Lösung von 11,42 g der unter Beispiel 1ac beschriebenen Substanz und 3,25 g 1H-Imidazol in 120 ml N,N-Dimethylformamid werden 4,9 g tert.-Butyldimethylsilylchlorid addiert. Man lässt 2 Stunden bei 25°C nachröhren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 10,64 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,60–7,70 (4H), 7,30–7,45 (6H), 3,70–3,80 (2H), 3,40 (1H), 3,00 (1H), 1,80 (1H), 1,60 (1H), 1,05–1,12 (12H), 0,82 (9H), 0,02 (6H) ppm.

40

Beispiel 1ae

45



50

[0335] Zu 7,37 ml Oxalylchlorid in 80 ml Dichlormethan werden bei -78°C 13 ml Dimethylsulfoxid addiert. Man lässt 3 Minuten nachröhren und addiert dann 10,46 g der unter Beispiel 1ad beschriebenen Substanz in 100 ml Dichlormethan. Nach weiteren 15 Minuten Nachrührzeit werden 52 ml Triethylamin hinzugefügt. Anschließend lässt man auf 0°C erwärmen. Danach wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 9,3 g der Titelverbindung erhalten.

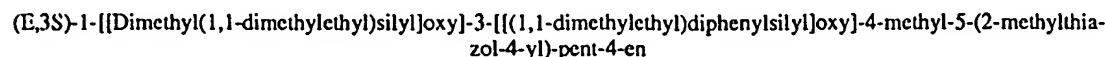
55

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,60–7,70 (4H), 7,32–7,50 (6H), 4,25 (1H), 3,72 (1H), 3,58 (1H), 2,05 (3H), 1,90 (1H), 1,75 (1H), 1,13 (9H), 0,89 (9H), 0,01 (6H) ppm.

60

Beispiel 1af

65



[0336] Die Lösung von 6,82 g Diethyl(2-methylthiazol-4-yl)methanphosphonat in 300 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -5°C, versetzt mit 16,2 ml einer 1,6molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan, lässt auf 23°C erwärmen und 2 Stunden röhren. Anschließend kühlt man auf -78°C, tropft die Lösung von 6,44 g (13,68 mmol) der nach Beispiel 1ae dargestellten Verbindung in 150 ml Tetrahydrofuran zu, lässt auf 23°C erwärmen und 16 Stunden röhren. Man gießt in gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 6,46 g (11,4 mmol, 83%) der

DE 199 54 230 A 1

Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0,04$ (6H), 0,83 (9H), 1,10 (9H), 1,79 (1H), 1,90 (1H), 1,97 (3H), 2,51 (3H), 3,51 (2H), 4,38 (1H), 6,22 (1H), 6,74 (1H), 7,23–7,47 (6H), 7,63 (2H), 7,70 (2H) ppm.

5

Beispiel 1ag

(E,3S)-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-ol

[0337] Die Lösung von 4,79 g (8,46 mmol) der nach Beispiel 1af dargestellten Verbindung in 48 ml Tetrahydrofuran versetzt man mit 48 ml eines 65 : 35 : 10-Gemisches aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran und röhrt 2,5 Tage bei 23°C. Man gießt in gesättigte Natriumcarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 3,42 g (7,57 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

[15] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,10$ (9H), 1,53 (1H), 1,81 (2H), 1,96 (3H), 2,71 (3H), 3,59 (2H), 4,41 (1H), 6,38 (1H), 6,78 (1H), 7,26–7,49 (6H), 7,65 (2H), 7,72 (2H) ppm.

Beispiel 1ah

[0338] (E,3S)-1-Iod-3-[(1,1-dimethylcetyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en

[0339] Die Lösung von 8,41 g Triphenylphosphin in 120 ml Dichlormethan versetzt man bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 2,19 g Imidazol, 8,14 g Iod, tropft die Lösung von 12,2 g (27,0 mmol) der nach Beispiel 1ag dargestellten Verbindung in 30 ml Dichlormethan zu und röhrt 0,5 Stunden. Die Lösung chromatographiert man an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 12,15 g (21,6 mmol, 80%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,08$ (9H), 1,96 (3H), 2,10 (2H), 2,70 (3H), 2,87–3,08 (2H), 4,24 (1H), 6,32 (1H), 6,79 (1H), 7,28–7,48 (6H), 7,60–7,72 (4H) ppm.

Beispiel 1ai

[0340] (5E,3S)-[3-[((1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl)oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphoniumiodid

[0340] Die Suspension aus 12,55 g (22,3 mmol) der nach Beispiel 1ah dargestellten Verbindung, 85 g Triphenylphosphin und 11,6 ml N-Ethylisopropylamin röhrt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon 16 Stunden bei 80°C. Nach dem Erkalten versetzt man mit Diethylether, filtriert und wäscht den Rückstand mehrfach mit Diethylether nach und kristallisiert aus Ethylacetat um. Isoliert werden 15,7 g (19,1 mmol, 74%) der Titelverbindung als kristalliner Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,07$ (9H), 1,68–1,92 (2H), 1,98 (3H), 2,70 (3H), 2,93 (1H), 3,30 (1H), 4,53 (1H), 6,62 (1H), 7,03 (1H), 7,23–7,47 (6H), 7,48–7,72 (16H), 7,73–7,85 (3H) ppm.

Beispiel 1ak

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-10-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy)-4-ethyl-5-hydroxy-3-oxo-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und (4S(4S,5R,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-10-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy)-4-ethyl-5-hydroxy-3-oxo-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

[0341] Die Lösung von 1,96 ml Diisopropylamin in 44 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -30°C, versetzt mit 6,28 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan und röhrt noch 15 Minuten. Bei -78°C tropft man die Lösung von 3,08 g (13,47 mmol) der nach Beispiel 1 in dargestellten Verbindung in 44 ml Tetrahydrofuran zu und läßt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man mit der Lösung von 5,77 g (15,1 mmol) der nach Beispiel 1y dargestellten Verbindung in 44 ml Tetrahydrofuran und gießt nach 45 Minuten in gesättigte Ammoniumchloridlösung. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat werden neben 13% Ausgangsmaterial 4,03 g (5,92 mmol, 44%) der Titelverbindung A sowie 1,58 g (2,32 mmol, 17%) eines Diastereomeren B erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: $\delta = 0,79$ (3H), 0,85 (3H), 0,90–1,10 (16H), 1,19–1,79 (10H), 1,26 (3H), 1,32 (3H), 1,38 (3H), 2,79 (1H), 3,18 (1H), 3,42 (1H), 3,78–3,92 (2H), 3,98 (1H), 4,17 (1H), 7,30–7,46 (6H), 7,62–7,72 (4H) ppm.

[60] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von B: $\delta = 0,83$ (3H), 0,91 (3H), 0,94–1,12 (16H), 1,19 (3H), 1,15–1,80 (10H), 1,31 (3H), 1,41 (3H), 2,54 (1H), 3,18 (1H), 3,47 (1H), 3,78–3,91 (2H), 3,97 (1H), 4,14 (1H), 7,31–7,47 (6H), 7,62–7,73 (4H) ppm.

Beispiel 1al

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-10-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy)-4-ethyl-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

[0342] Die Lösung von 4,02 g (6,58 mmol) der nach Beispiel 1ak dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu

DE 199 54 230 A 1

Beispiel 1a um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 4,26 g (6,13 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,67–1,97 (47H), 3,02+3,12 (1H), 3,38 (1H), 3,48–4,04 (5H), 4,18+4,26 (1H), 4,42+4,50 (1H), 7,30–7,46 (6H), 7,61–7,72 (4H) ppm.

5

Beispiel 1am

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-4-ethyl-10-hydroxy-3-oxo-5-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

10

[0343] Die Lösung von 4,26 g (6,13 mmol) der nach Beispiel 1aI dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1i um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2,38 g (5,21 mmol, 85%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,78+0,84 (3H), 0,92–1,10 (6H), 1,13–1,98 (29H), 2,43 (1H), 3,06+3,18 (1H), 3,42 (1H), 3,60–4,04 (5H), 4,21+4,28 (1H), 4,42+4,54 (1H) ppm.

15

Beispiel 1an

(4S(4R,5S,6S))-4-(3,10-Dioxo-2,6-dimethyl-4-ethyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

20

[0344] Die Lösung von 2,49 g (5,45 mmol) der nach Beispiel 1am dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1i um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2,24 g (4,93 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,78+0,86 (3H), 0,90–1,37 (15H), 1,37–1,95 (15H), 2,13 (3H), 2,42 (2H), 3,07+3,18 (1H), 3,42 (1H), 3,60–4,04 (4H), 4,22+4,27 (1H), 4,41+4,53 (1H) ppm.

25

Beispiel 1ao

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy)-4-ethyl-15-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

30

[0345] Die Suspension von 4,92 g (5,97 mmol) der in Analogie zu Beispiel 1ai dargestellten Verbindung (5E,3S)-[3-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methyl-thiazol-4-yl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphoniumiodid in 14 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 5,96 ml einer 1 M Lösung von Natrium-bis(trimethylsilyl)-amid in Tetrahydrofuran und lässt auf 23°C erwärmen. Zu der roten Lösung tropft man langsam die Lösung von 877 mg (1,93 mmol) der nach Beispiel 1an dargestellten Verbindung in 14 ml Tetrahydrofuran, lässt 2 Stunden röhren, gießt auf gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat werden neben 29% Ausgangsmaterial 732 mg (0,98 mmol, 51%) der Titelverbindung erhalten.

35

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (3H), 0,05 (3H), 0,79 (3H), 0,81–1,02 (6H), 0,90 (9H), 1,04–1,38 (11H), 1,38–2,08 (19H), 1,60 (3H), 2,01 (3H), 2,16–2,34 (2H), 2,72 (3H), 3,06+3,17 (1H), 3,42 (1H), 3,68 (1H), 3,80–4,03 (3H), 4,03–4,32 (2H), 4,46+4,54 (1H), 5,13 (1H), 6,45 (1H), 6,92 (1H) ppm.

40

Beispiel 1ap

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-dien-1,3,7,15-tetraol (A) und (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-15-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-ethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-dien-1,3,7-triol (B)

50

[0346] Die Lösung von 732 mg (0,98 mmol) der nach Beispiel 1ao dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1f um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 98 mg (0,19 mmol, 20%) der Titelverbindung A sowie 380 mg (0,61 mmol, 62%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

55

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,79–0,95 (6H), 0,98–1,19 (4H), 1,21–1,86 (15H), 1,92–2,17 (5H), 2,33 (2H), 2,74 (3H), 2,87–3,23 (3H), 3,31–3,50 (1H), 3,65–3,92 (3H), 4,05–4,20 (2H), 5,10–5,25 (1H), 6,53 (1H), 6,96 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,01+0,05 (6H), 0,80–0,96 (15H), 1,01–1,17 (4H), 1,20–1,68 (4H), 1,68–1,90 (10H), 1,90–2,16 (2H), 2,25 (2H), 2,73+2,77 (3H), 2,91 (1H), 3,19 (1H), 3,42 (1H), 3,61 (1H), 3,79–3,93 (3H), 3,99–4,19 (2H), 5,10+5,20 (1H), 6,42 (1H), 6,94 (1H) ppm.

60

Beispiel 1aq

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-4,4,8,12,16-pentamethyl-1,3,7,15-tetrakis-[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-heptadeca-12,16-dien-5-on

65

[0347] Die Lösung von 520 mg (ca. 0,86 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 1ap dargestellten Verbindungen A und B in 25 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlte man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -78°C, versetzte mit 2,6 ml 2,6-Lutidin, 2,57 ml Trifluormethansulfonsäure-tert.-butyldimethylsilylester und rührte 16 Stunden. Man gießt

DE 199 54 230 A 1

in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 1,14 g (max. 0,86 mmol, max. 100%) der Titelverbindung, die noch Silanol enthält.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) einer analytisch aufgereinigten Probe:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = -0,04\text{--}0,11$ (24H), 0,78–0,96 (42H), 1,13 (3H), 1,20 (3H), 1,02–1,65 (6H), 1,58+1,68 (3H), 1,72 (1H), 1,88–2,07 (2H), 2,00 (3H), 2,23 (2H), 2,71 (3H), 3,01 (1H), 3,52–3,73 (2H), 3,82 (1H), 3,91 (1H), 4,09 (1H), 5,13 (1H), 6,45 (1H), 6,91 (1H) ppm.

10

Beispiel 1ar

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-6-Ethyl-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-4,4,8,12,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-dien-5-on

15 [0348] Die Lösung von 1,14 g (max. 0,86 mmol) der nach Beispiel 1aq dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 8 ml Dichlormethan und 8 ml Methanol versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 204 mg Campher-10-sulfinsäure, lässt auf 23°C erwärmen und röhrt noch 1,5 Stunden. Man versetzt mit Triethylamin, gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 618 mg (0,78 mmol, 90%) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0,02\text{--}0,13$ (18H), 0,77–0,98 (33H), 1,01–1,80 (10H), 1,08 (3H), 1,19 (3H), 1,55+1,66 (3H), 1,74–2,05 (2H), 2,00 (3H), 2,25 (2H), 2,70 (3H), 3,00 (1H), 3,68 (2H), 3,85 (1H), 4,08 (2H), 5,14 (1H), 6,44 (1H), 6,90 (1H) ppm.

25

Beispiel 1as

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienal

30

[0349] 510 mg (0,64 mmol) der nach Beispiel 1ar dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1k um und isoliert nach Aufarbeitung 545 mg (max. 0,64 mmol) der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

35

Beispiel 1at

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure

40 [0350] Die Lösung von 545 mg (max. 0,64 mmol) der nach Beispiel 1as dargestellten Verbindung in 15 ml Aceton kühlt man auf -30°C , versetzt mit 460 μl einer standardisierten, 8N-Chromschwefelsäurelösung und röhrt 1 Stunde. Man gießt in ein Gemisch aus Wasser und Diethylether, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug isoliert man 410 mg (0,47 mmol, 74% bezogen auf Edukt in Beispiel 1as) der Titelverbindungen, die chromatographisch getrennt werden können, als schwach gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) des Z-Isomeren: $\delta = -0,02\text{--}0,15$ (18H), 0,80–0,95 (33H), 1,03–2,28 (12H), 1,17 (3H), 1,18 (3H), 1,69 (3H), 1,96 (3H), 2,35 (1H), 2,54 (1H), 2,71 (3H), 3,03 (1H), 3,81 (1H), 4,16 (1H), 4,41 (1H), 5,20 (1H), 6,53 (1H), 6,94 (1H) ppm.

45

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) des E-Isomeren: $\delta = -0,03\text{--}0,16$ (18H), 0,79–0,95 (33H), 0,99–2,06 (10H), 1,17 (3H), 1,19 (3H), 1,57 (3H), 1,97 (3H), 2,26 (2H), 2,32 (1H), 2,61 (1H), 2,70 (3H), 3,09 (1H), 3,85 (1H), 4,09 (1H), 4,36 (1H), 5,12 (1H), 6,48 (1H), 6,94 (1H) ppm.

Beispiel 1au

55 (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-hydroxy-6-ethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-diensäure

Variante I

60 [0351] Die Lösung von 310 mg (0,36 mmol) der nach Beispiel 1at dargestellten Säure in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 500 μl eines Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplexes, 7,1 ml einer 1,1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und röhrt 3 Tage bei 50°C . Man gießt in eine gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an ca. 200 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus Dichlormethan und Methanol. Isoliert werden 125 mg (max. 0,24 mmol, max. 66%), die noch Tetrabutylammoniumsalze enthält.

DE 199 54 230 A 1

Variante II

[0352] In Analogie zu Beispiel 1t setzt man 32 mg (37 μ mol) der nach Beispiel 1t dargestellten Säure um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 16 mg (31 μ mol, 83%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

1 H-NMR (CDCl₃) des Z-Isomeren: δ = 0,01–0,14 (12H), 0,80–0,99 (24H), 1,02–1,67 (7H), 1,18 (3H), 1,19 (3H), 1,70 (1H), 1,73 (3H), 1,97 (1H), 2,01 (3H), 2,14 (1H), 2,27–2,40 (3H), 2,53 (1H), 2,71 (3H), 2,81 (1H), 3,01 (1H), 3,82 (1H), 4,17 (1H), 4,48 (1H), 5,19 (1H), 6,69 (1H), 6,95 (1H) ppm.

1 H-NMR (CDCl₃) des E-Isomeren: δ = -0,02–0,11 (12H), 0,73–0,95 (24H), 1,00–1,63 (7H), 1,12 (3H), 1,17 (3H), 1,60 (3H), 1,71 (1H), 1,89–2,06 (2H), 2,00 (3H), 2,22–2,39 (3H), 2,53 (1H), 2,69 (3H), 2,79 (1H), 3,02 (1H), 3,79 (1H), 4,15 (1H), 4,34 (1H), 5,15 (1H), 6,56 (1H), 6,92 (1H) ppm.

5

10

Beispiel 1aw

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Bis-[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy]-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

15

[0353] Die Lösung von 55 mg (73 μ mol) der nach Beispiel 1au dargestellten Verbindung in 0,8 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 46 μ l Triethylamin, 44 μ l 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und röhrt 20 Minuten. Man verdünnt mit 20 ml Tetrahydrofuran, versetzt mit 68 mg 4-Dimethylaminopyridin und röhrt 30 Minuten bei 23°C. Man engt ein, nimmt in wenig Dichlormethan auf und reinigt durch Chromatographie an 100 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 49 mg (65 μ mol, 89%) der Titelverbindungen als farbloses Öl.

20

1 H-NMR (CDCl₃) des Z-Isomeren: δ = -0,12 (3H), 0,08 (3H), 0,10 (3H), 0,13 (3H), 0,73 (3H), 0,79–1,78 (7H), 0,85 (9H), 0,93 (9H), 0,99 (3H), 1,10 (3H), 1,18 (3H), 1,67 (3H), 1,88 (1H), 2,05 (1H), 2,09 (3H), 2,45 (1H), 2,54–2,74 (2H), 2,69 (3H), 2,77 (1H), 3,08 (1H), 4,00 (2H), 4,56 (1H), 5,16 (1H), 6,56 (1H), 6,95 (1H) ppm.

25

1 H-NMR (CDCl₃) des E-Isomeren: δ = 0,02–0,16 (12H), 0,78–1,00 (24H), 1,09 (3H), 1,14–1,93 (8H), 1,20 (3H), 1,59 (3H), 2,09–2,21 (III), 2,13 (III), 2,39 (III), 2,43–2,64 (III), 2,70 (III), 2,98 (III), 3,95 (III), 4,40 (III), 5,21 (III), 5,29 (1H), 6,51 (1H), 6,92 (1H) ppm.

30

Beispiel 1

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (A) und (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (B)

35

[0354] Die Lösung von 48 mg (64 μ mol) der nach Beispiel 1aw dargestellten Verbindung in 3 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man bei -20°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 220 μ l einer ca. 20%igen Trifluoressigsäure und röhrt 1 Stunde. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mit Dichlormethan und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch mehrfache Chromatographie an analytischen Dünnschichtplatten. Als Laufmittel dient ein Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat, als Elutionsmittel Ethylacetat. Isoliert werden 13 mg (25 μ mol, 39%) der Titelverbindung A sowie 12 mg (23 μ mol, 36%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

40

1 H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,89 (3H), 1,04 (3H), 1,09 (3H), 1,19–1,94 (8H), 1,33 (3H), 1,70 (3H), 2,07 (3H), 2,15–2,33 (2II), 2,38 (III), 2,44–2,74 (III), 2,70 (III), 3,23 (III), 3,62 (III), 3,72 (III), 4,24 (III), 5,12 (III), 5,22 (III), 6,57 (1H), 6,95 (1H) ppm.

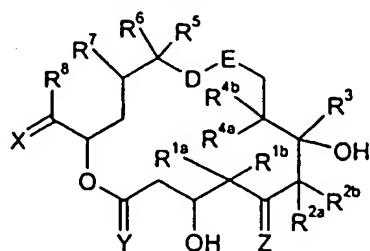
45

1 H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,84 (3H), 1,01 (6H), 1,29 (3H), 1,38–2,00 (8H), 1,61 (3H), 2,07 (3H), 2,20 (1H), 2,22–2,50 (3H), 2,58 (1H), 2,70 (3H), 3,37 (1H), 3,73 (1H), 4,02 (1H), 4,12 (1H), 4,41 (1H), 5,05 (1H), 5,38 (1H), 6,57 (1H), 6,99 (1H) ppm.

50

Patentansprüche

1. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I



55

60

65

worin

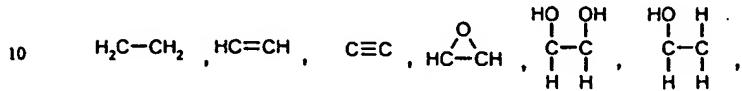
DE 199 54 230 A 1

R^{1a}, R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine - (CH₂)_m-Gruppe mit m = 2, 3, 4 oder 5,

R^{2a}, R^{2b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alky, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl oder gemeinsam eine - (CH₂)_n-Gruppe mit n = 2, 3, 4 oder 5

R³ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,

R^{4a}, R^{4b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl oder gemeinsam eine - (CH₂)_p-Gruppe mit p = 2, 3, 4 oder 5,



D-E eine Gruppe

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, CH₂OH, CH₂O-Alkyl, CH₂O-Acyl, CN, CH₂NH₂, CH₂N(Alkyl, Acyl)_{1,2}, CH₂Hal

R⁶, R⁷ je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R⁸ ein Halogenatom,

X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR²³, eine C₂-C₁₀-Alkylen- α , ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR⁹ oder eine Gruppierung CR¹⁰R¹¹,

20 wobei

R²³ für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,

R⁹ für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^X,

R¹⁰, R¹¹ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C₁-C₂₀-Alkyl-, Aryl-, C₇-C₂₀-Aralkylrest oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7gliedrigen carbocyclischen

25 Ring

stehen,

Y ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome,

Z ein Sauerstoffatom oder H/OR¹²,

wobei

30 R¹² Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^Z

ist,

bedeuten.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R⁸ ein Fluoratom ist.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R⁸ ein Chloratom ist.

4. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R^{2a} eine Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe bedeuten.

5. Verbindungen nach Anspruch 2, worin R^{2a} eine Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe bedeuten.

6. Verbindungen nach Anspruch 3, worin R^{2a} eine Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe bedeuten.

7. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R^{1a} und R^{1b} gemeinsam eine Trimethylengruppe bedeuten.

8. Verbindungen nach Anspruch 2, worin R^{1a} und R^{1b} gemeinsam eine Trimethylengruppe bedeuten.

9. Verbindungen nach Anspruch 3, worin R^{1a} und R^{1b} gemeinsam eine Trimethylengruppe bedeuten.

10. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R^{1a} und R^{1b} je eine Methylgruppe bedeuten.

11. Verbindungen nach Anspruch 2, worin R^{1a} und R^{1b} je eine Methylgruppe bedeuten.

12. Verbindungen nach Anspruch 3, worin R^{1a} und R^{1b} je eine Methylgruppe bedeuten.

13. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R¹⁰/R¹¹ für 2-Pyridylrest/Wasserstoff stehen.

45 14. Verbindungen nach Anspruch 2, worin R¹⁰/R¹¹ für 2-Pyridylrest/Wasserstoff stehen.

15. Verbindungen nach Anspruch 3, worin R¹⁰/R¹¹ für 2-Pyridylrest/Wasserstoff stehen.

16. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R¹⁰/R¹¹ für 2-Methyl-4-thiazolylrest/Wasserstoff stehen.

17. Verbindungen nach Anspruch 2, worin R¹⁰/R¹¹ für 2-Methyl-4-thiazolylrest/Wasserstoff stehen.

18. Verbindungen nach Anspruch 3, worin R¹⁰/R¹¹ für 2-Methyl-4-thiazolylrest/Wasserstoff stehen.

50 19. Verbindungen nach Anspruch 1, worin Y ein Sauerstoffatom ist.

20. Verbindungen nach Anspruch 2, worin Y ein Sauerstoffatom ist.

21. Verbindungen nach Anspruch 3, worin Y ein Sauerstoffatom ist.

22. Verbindungen nach Anspruch 1, worin Z ein Sauerstoffatom ist.

23. Verbindungen nach Anspruch 2, worin Z ein Sauerstoffatom ist.

24. Verbindungen nach Anspruch 3, worin Z ein Sauerstoffatom ist.

25. Verbindungen nach Anspruch 1, worin -D-E- für eine Ethylengruppe steht.

26. Verbindungen nach Anspruch 2, worin -D-E- für eine Ethylengruppe steht.

27. Verbindungen nach Anspruch 3, worin -D-E- für eine Ethylengruppe steht.

28. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R³ für ein Wasserstoffatom steht.

60 29. Verbindungen nach Anspruch 2, worin R³ für ein Wasserstoffatom steht.

30. Verbindungen nach Anspruch 3, worin R³ für ein Wasserstoffatom steht.

31. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R^{4a}/R^{4b} für H/CH₃ stehen.

32. Verbindungen nach Anspruch 2, worin R^{4a}/R^{4b} für H/CH₃ stehen.

33. Verbindungen nach Anspruch 3, worin R^{4a}/R^{4b} für H/CH₃ stehen.

34. Verbindungen nach Anspruch 2, worin R^{1a} + R^{1b} gemeinsam eine Trimethylengruppe bedeuten.

35. Verbindungen nach Anspruch 2, worin R¹⁰/R¹¹ für 2-Pyridylrest/Wasserstoff stehen.

36. Verbindungen nach Anspruch 2, worin R^{2a}/R^{2b} für Ethyl/Wasserstoff stehen.

37. Verbindungen nach Anspruch 34, worin R^{2a}/R^{2b} für Ethyl/Wasserstoff stehen.

DE 199 54 230 A 1

38. Verbindungen nach Anspruch 36, worin R¹⁰/R¹¹ für 2-Pyridylrest/Wasserstoff stehen.

39. Verbindungen der allgemeinen Formel I, nämlich

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-5,9-dion

(1(R oder S),3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1(R oder S),3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-5,9-dion

(1(R oder S),3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-9,13-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1(R oder S),3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-5,9-dion

(1(R oder S),3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1(R oder S),3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-9,13-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1(R oder S),3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(4S,7R,8S,9S,13(H),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

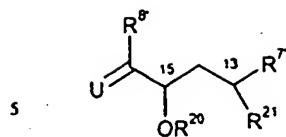
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

40. Pharmazeutische Präparate, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der vorstehenden Ansprüche 1 bis 39 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

41. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den vorstehenden Ansprüchen 1 bis 39 zur Herstellung von Arzneimitteln.

42. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel C

**C**

10 worin
 R⁸ die in der allgemeinen Formel 1 für R⁸ genannte Bedeutung (Halogen) hat und
 R⁷ ein Wasserstoffatom,
 R²⁰ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG²
 15 R²¹ eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG³, ein Phosphoniumhalogenidrest
 $\text{PPh}_3^+ \text{Hal}^-$ (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest $\text{P}(\text{O})(\text{OQ})_2$ (Q = C₁-C₁₀-Alkyl oder Phenyl) oder ein
 Phosphinoxidrest $\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2$ (Ph = Phenyl),
 U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR²³, eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder ver-
 zweigt sein kann, H/OR⁹ oder eine Gruppierung CR¹⁰R¹¹,
 wobei
 20 R²³ für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,
 R⁹ für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG³,
 R¹⁰, R¹¹ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C₁-C₂₀-Alkyl-, Aryl-, C₇-C₂₀-Aralkylrest oder R¹⁰
 25 und R¹¹ zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7gliedrigen carbocyclischen
 Ring
 stehen,
 bedeuten.

30

35

40

45

50

55

60

65

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.